

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

**Untersuchung der Veränderung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen  
(DPOAEs) bei Hirndruckanstieg mit Hinblick auf eine mögliche Anwendung für ein  
nicht-invasives Hirndruckmonitoring**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt  
von  
Ulrich Guido Peter Straßen

aus  
Ebersberg

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.med. Bernhard Olzowy
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Beate Auerbeck Prof. Dr. Martin Canis
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	07.11.2013

## **INHALTSVERZEICHNIS**

1	EINLEITUNG.....	5
1.1	Die pathologische Erhöhung des intrakraniellen Drucks .....	5
1.1.1	Pathogenese des erhöhten intrakraniellen Drucks.....	5
1.1.2	Ätiologie.....	6
1.1.3	Symptome und klinische Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks .....	7
1.1.4	Hirndruckdiagnostik und deren Risiken und Grenzen .....	8
1.1.5	Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks .....	10
1.2	Otoakustische Emissionen (OAE).....	11
1.2.1	Anatomie des Hörorgans.....	12
1.2.2	Hörphysiologie .....	13
1.2.3	Physiologie der OAE.....	16
1.2.4	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE).....	17
1.2.5	DPOAE-Messtechnik .....	19
1.2.6	Klinische DPOAE-Messung und deren graphische Darstellung.....	21
1.2.7	Einfluss von ICP-Änderungen auf die OAE .....	23
1.2.8	Einfluss von Störfaktoren auf die OAE.....	25
1.3	Fragestellung der Untersuchung.....	27
2	MATERIAL UND METHODEN.....	29
2.1	Tierexperimentelle Versuchsreihe .....	29
2.1.1	Versuchstiere und Haltung.....	30
2.1.2	Versuchsgruppen.....	30
2.1.3	Eingriffe an den Versuchstieren.....	31
2.1.4	Weitere Messgrößen.....	35
2.1.5	Statistische Methoden .....	36
2.2	Experimente am Menschen .....	39
2.2.1	Versuchsgruppen.....	39
2.2.2	Vorgehen an klinischen Probanden.....	40
2.2.3	DPOAE-Messparameter.....	41
2.2.4	Statistische Methoden .....	42
3	ERGEBNISSE .....	44
3.1	Tierexperimentelle Versuchsreihen.....	44

3.1.1	Vitalparameter .....	44
3.1.2	Versuch A .....	45
3.1.3	Versuch B .....	47
3.2	Klinische Versuchsreihe .....	52
3.2.1	Intensivmedizinische Patienten .....	52
3.2.2	Pseudotumor-cerebri-Patienten .....	55
4	DISKUSSION .....	58
4.1	Tierexperimentelle Versuche .....	59
4.1.1	Methodik .....	59
4.1.2	Ergebnisse .....	63
4.2	Klinische Versuche .....	72
4.2.1	Methodik .....	72
4.2.2	Ergebnisse .....	75
4.2.3	Offene Fragen und Lösungsansätze .....	79
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	84
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	87
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	95
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	96
9	Tabellenverzeichnis .....	98

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die pathologische Erhöhung des intrakraniellen Drucks

### 1.1.1 Pathogenese des erhöhten intrakraniellen Drucks

Der Schädel und der Wirbelkanal bilden zusammen mit der Dura mater ein geschlossenes, schlecht dehnbares System. Damit führt die Zunahme einer der drei dieses System ausfüllenden Komponenten (Blut, Liquor cerebrospinalis und Hirnmasse) zu einem erhöhten intrakraniellen Druck (intracranial pressure = ICP).

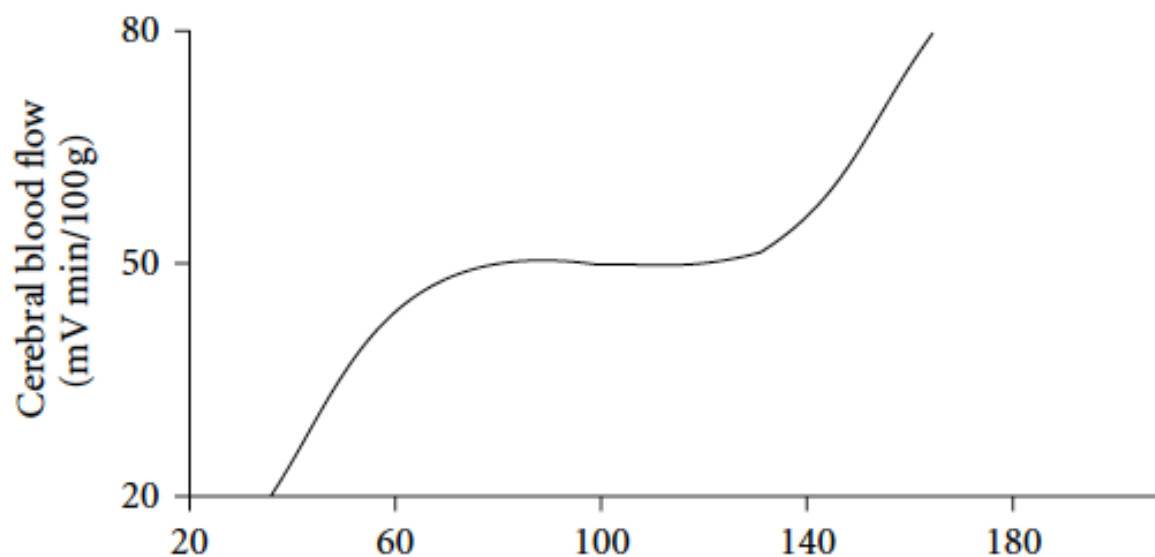
Ein normaler ICP liegt beim Menschen definitionsgemäß unter 15 mm Hg (Müllges 2008). Ein Anstieg über diesen Grenzwert führt im Verlauf zu verschiedenen Veränderungen. Das gesamte System reagiert dabei in Form einer Exponentialkurve. Kleinere Volumenzunahmen einzelner Kompartimente werden noch durch Liquorverlagerungen in den Wirbelkanal, Dehnung von Falx cerebri und Tentorium, sowie Deformation des Hirns kompensiert, ohne dass ein relevanter Druckanstieg resultiert. Im weiteren Verlauf nimmt die Compliance des Systems stark ab, so dass ab ungefähr 25 mm Hg kleinere Volumenveränderungen zu größeren Druckveränderungen führen. Diese führen zu Herniation von Hirnstrukturen in angrenzende Kompartimente. Besonders betroffen sind hierbei subthalamische Strukturen und die des oberen Hirnstamms. Diese werden nach lateral und kaudal durch den Tentoriumsschlitz verschoben, es kommt zu Bewusstseins Einschränkungen. Bei Druckgradienten der beiden Hemisphären gegeneinander entstehen transfalcine Hernien, die zu Funktionseinschränkungen führen. Des Weiteren sinken das intrakranielle Blutvolumen und die Liquorbildung (Lassen and Agnoli 1972; McGillicuddy 1985; Ropper 2005).

Jede Erhöhung des ICP beeinflusst außerdem den zerebralen Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure = CPP) und den zerebralen Blutfluss (cerebral blood flow = CBF). Der CPP lässt sich formelhaft auf folgende Weise beschreiben:

$$CPP = MAP - ICP$$

Jede Erhöhung des ICP ohne Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) führt also zu einer Reduktion des CPP und damit im Verlauf auch zu einer Reduktion des CBF.

Durch die Autoregulationsmechanismen der zerebrovaskulären Gefäße kann dieser Effekt bei moderaten ICP-Werten noch kompensiert werden. In dieser Phase registrieren unter anderem Pressorezeptoren den abfallenden Druck, während Chemorezeptoren eine beginnende Hypoxie im Endstromgebiet registrieren. Dies führt über verschiedene Mechanismen zur Vasodilation der zerebralen arteriellen Widerstandsgefäße. Steigt der ICP weiter an, kommt es zu einem Abfall des zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow = CBF). Dieser sistiert, sobald der ICP die Höhe des mittleren arteriellen Blutdrucks (mean arterial pressure = MAP) erreicht hat. Physiologischerweise ist ein zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure = CPP) von 50 mm Hg ausreichend, um über diese Mechanismen den zerebralen Blutfluss (siehe **Abb.1**) konstant zu halten (Peterson, Wang et al. 2011). Ab ICP-Werten von ungefähr 40-50 mm Hg ist in der Regel keine adäquate Durchblutung mehr möglich und es kommt zu Ischämien und Bewusstseinsverlust (Padayachy, Figaji et al. 2010).



**Abb.1** Änderung des zerebralen Blutflusses (CBF bei steigendem zerebralem Perfusionsdruck (CPP) beim Menschen (Peterson, Wang et al. 2011)

### 1.1.2 Ätiologie

Die Ursachen für eine ICP-Erhöhung lassen sich nach ihrer Ätiologie in Gruppen einteilen (Ropper 2005).

Die erste Gruppe bilden hierbei zerebrale oder extrazerebrale Raumforderungen. In diese

Gruppe fallen Hirntumoren, traumatische Kontusionen, parenchymale, subdurale oder extradurale Hämatome und Abszesse.

Die zweite Gruppe bilden postischämische Vorgänge, bei denen durch zytotoxische Vorgänge ein Hirnödem entsteht. Das wichtigste Krankheitsbild stellt hierbei der Apoplex dar.

Bei beiden Gruppen kann das Hirnödem und damit der ICP durch mechanische Schädigung der Bluthirnschranke verstärkt werden. Es kommt zu einem vermehrten Übertritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen ins intrazerebrale Kompartiment. Man spricht hier von einem vasogenen Ödem.

Eine weitere Gruppe bilden Volumenzunahmen des Liquors. Diese werden entweder durch eine Abflussbehinderung oder behinderte Absorption des Liquors hervorgerufen. In Frage kommen meningeale Veränderungen oder Verlegungen der Liquorabflusswege durch Tumoren.

Eine letzte Gruppe besitzt als gemeinsamen Ursprung eine Zunahme des venösen Drucks, hervorgerufen durch Herzinsuffizienz, Sinusvenenthrombose oder Obstruktion der Jugularvenen.

Zu dieser letzten Gruppe gehört der Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertension). Nach den Dandy-Kriterien gehören Patienten zu dieser Gruppe, bei denen ein erhöhter Hirndruck ( $> 20 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) gemessen wird, jedoch gleichzeitig die Cerebrospinalflüssigkeit laborchemisch normal erscheint, keine Zeichen eines Hirntumors in der Ventrikulographie nachweisbar sind und andere intrakranielle Krankheiten oder metabolische, hormonale und toxische Gründe für eine ICP-Erhöhung ausgeschlossen wurden. Der Pseudotumor cerebri ist somit eine reine Ausschlussdiagnose. Nur Patienten mit unbekannter Ätiologie gehören in diese Gruppe (Skau, Brennum et al. 2006).

### **1.1.3 Symptome und klinische Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks**

Erste Zeichen der Hirndruckerhöhung sind Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Des Weiteren kann sich in der Ophthalmoskopie eine Stauungspapille zeigen. Diese entsteht durch Fortleitung des Drucks über die Nervenscheiden des N.opticus. Nach einigen Tagen kann es zu Visuseinschränkungen kommen und dann längerfristig in der Erblindung des Patienten durch Optikusatrophie münden.

Ab einem ICP von ungefähr 40 mm Hg kommt es zu einem charakteristischen Symptomenkomplex beginnend mit Apathie, periodisch zu- und abnehmender Atemtiefe (Cheyne-Stokes-Atmung), Sehstörungen durch Abduzensparese und Verwirrungszuständen.

Im weiteren Verlauf verschwindet die Lichtreaktion der Pupillen, Miosis entwickelt sich und die Babinski-Reflexe werden positiv.

Alle diese Zeichen sind Vorboten einer Hirnstammeinklemmung, die dann schließlich zu Koma, intermittierender Atmung mit Atempausen (Biot-Atmung) und schließlich zum Tod führt (McGillicuddy 1985; Maas, Dearden et al. 1997; Biller 2008).

#### **1.1.4 Hirndruckdiagnostik und deren Risiken und Grenzen**

Eine genaue Messung des ICP ist für eine sinnvolle Therapie essentiell, da etwaige Therapieregime größtenteils beträchtliche Komplikationsraten und Invasivität aufweisen (siehe **Kapitel 1.2.5**). Wie im Folgenden für die einzelnen Messsysteme beschrieben werden wird, besteht jedoch auch bei jeder Art des invasiven ICP-Monitorings ein nicht unbeträchtliches Komplikationsrisiko. Zu den häufigsten Komplikationen zählen hier lokale Infektionen und Blutungen.

Allgemein wird daher nur bei Patienten mit einem Glasgow-Coma-Scale (siehe **Abb.2**) unter neun Punkten und einem pathologischen Computertomographiebefund (Hämatome, Kontusionen, Parenchymschwellung, Herniation oder Kompression der basalen Zisternen) die Indikation zum invasiven ICP-Monitoring gestellt. Eine erweiterte Indikation besteht laut der American Brain Trauma Foundation (Bratton, Chestnut et al. 2007) bei Patienten mit einem Glasgow-Coma-Scale-Punktwert unter 9 mit normalem Computertomographiebefunden bei denen der systolische Blutdruck reduziert ist ( $< 90$  mmHg), die älter als 40 Jahre sind oder beim Auftreten von Beuge- oder Strecksynergismen, da bei diesen Patientengruppen ein Anstieg des ICP im Verlauf mit konsekutiver Verschlechterung des Allgemeinzustandes häufig ist. Bei den oben genannten Gruppen besteht eine etwa 50 bis 60-prozentige Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines pathologischen ICP-Werts über 20-25 mmHg (Beer 2008). In diesem Falle bestünde die Indikation zur therapeutischen Intervention (siehe **Kapitel 1.2.5**). Bei allen anderen Patienten überwiegt im Regelfall das Komplikationsrisiko den potentiellen Nutzen (Bekar, Dogan et al. 2009; Raboel, Bartek et al. 2012).



Glasgow Coma Scale Scores (maximale Punktzahl 15; minimal 3)

Punkte	Augenfunktion	verbale Leistung	motorische Leistung
6	–	–	gezielt auf Aufforderung
5	–	orientiert	gezielt auf Schmerzreiz
4	spontan	verwirrt	ungezielt auf Schmerzreiz
3	auf Ansprache	inadäquat	Beugesynergismen
2	auf Schmerzreiz	unverständlich	Strecksynergismen
1	keine	keine	keine

**Abb.2** Glasgow Coma Scale: Punktwerte für einzelne Leistungsbereiche werden addiert (Zweckberger, Sakowitz et al. 2008)

Zur klinischen Messung stehen prinzipiell zwei verschiedene Systeme zur Verfügung. Es ist möglich, den Druck der Flüssigkeitssäule in einem Kathetersystem zu bestimmen, oder ihn direkt über einen piezoelektrischen Druckaufnehmer zu registrieren.

Im Folgenden werden zuerst die Kathetersysteme diskutiert. Als Goldstandard der invasiven Hirndruckmessung gilt die externe Ventrikeldrainage (EVD). Dabei wird ein mit physiologischer Natriumchloridlösung gefüllter Katheter operativ im Seitenventrikel platziert. Bedeutendster Nachteil des Systems ist die unvermeidbare Penetration der Meningen und des Gehirns. Diese birgt das Risiko bakterieller Infektionen (5-14 %) und von Blutungen (1,4 %; (Raboel, Bartek et al. 2012). Des Weiteren gestaltet sich die Platzierung des Katheters bei Seitenverschiebungen unter Umständen schwierig. Die weniger invasiven subarachnoidalen Messungen hingegen werden mittels einer die Dura perforierenden flüssigkeitsgekoppelten Schraube durchgeführt.

Systemimmanenter Nachteil der flüssigkeitsgekoppelten Messsysteme ist das im Laufe der Zeit entstehende Risiko der Inokulation von Blut, Hirngewebe oder Luftblasen in den Schlauch, wodurch genaue Messungen unmöglich werden und eine Neuanlage des Systems notwendig wird.

Die zweite Gruppe von Messsystemen, die piezoelektrischen Druckaufnehmer, wird üblicherweise als Parenchymsonde platziert. Mit Parenchymsonden durchgeführte Messungen sind, nach den mit dem Ventrikelskatheter durchgeführten Messungen, die zweitgenauesten.

Weniger invasiv als die Messung mit Hilfe einer Parenchymsonde ist die operative Platzierung eines Druckaufnehmers im Epiduralraum. Nachteil dieses Systems ist die schlechte Druckübertragung über die relativ steife Dura mater und somit weniger zuverlässige Messwerte. Die wichtigsten Nachteile der Piezowandler im Allgemeinen sind die hohen

Kosten der Einmalsonden und ihre Empfindlichkeit für mechanische Schäden durch Druck auf den Sondenkopf oder Abknicken des Sondenkabels (4,5-15%). Aber auch bei Kathetersystemen treten Funktionsstörungen der Sonden in einer Größenordnung von 6,3 % (Ventrikelkatheter) bis 16 % (Subarachnoidalschrauben) auf.

Als Komplikation beim Einsatz beider Systeme treten vor allem Infektionen (bei 0-22 %) wie zum Beispiel Osteomyelitis, Meningitis, Ventrikulitis, Encephalitis, Abszesse und lokale Wundinfektionen auf. Weiter wird über behandlungswürdige Hämatome, Blutungen und unbeabsichtigte Diskonnektion der Kathetersysteme berichtet (Zhong, Dujovny et al. 2003; Bekar, Dogan et al. 2009; Raboel, Bartek et al. 2012).

Die genannten Druckaufnehmer lassen sich, wie oben bereits beschrieben, jeweils in unterschiedlichen intrakraniellen Kompartimenten platzieren. Grundsätzlich geht hierbei eine erhöhte Invasivität auch mit erhöhter Genauigkeit einher. Messungen werden üblicherweise mit allen Messsystemen auf der Seite der Läsion durchgeführt, da zum Teil erhebliche Gradienten zwischen den Kompartimenten bestehen. Insbesondere ist hier der Gradient zwischen supra- und infratentoriellen Werten zu nennen, der unter Umständen das legen von mehreren invasiven Messsystemen nötig macht (Rosenwasser, Kleiner et al. 1989; Slavin and Misra 2003).

Auf Grund des apparativen Aufwandes, der Notwendigkeit einer hohen Expertise seitens des Arztes im Anbringen der Messsysteme sowie der beschriebenen Komplikationen gibt es seit Jahren Versuche, ein nichtinvasives Hirndruckmonitoring zu etablieren. Hier sind insbesondere die sonographische Bestimmung des Durchmessers der Bindegewebsscheide des Nervus opticus (Moretti and Pizzi 2011), die transkraniale Dopplersonographie und die Quantifizierung des Liquorvolumens im CT zu nennen. In der klinischen Routine konnte sich bisher aber keines der beschriebenen Systeme durchsetzen (Soldatos, Chatzimichail et al. 2009; Glowacki, Budohoski et al. 2010).

### **1.1.5 Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks**

Die Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks lässt sich in mehrere Stufen aufteilen. Auf eine erste Phase der (kardiopulmonalen) Stabilisierung des Patienten folgt nach einer ersten diagnostischen Evaluation, wenn nötig, die Einleitung erster spezifischer Therapiemaßnahmen. Als Indikation zur Therapie werden in der Regel ICP-Werte > 20-25 mmHg gesehen (Beer 2008). Ziel ist die Wiederherstellung eines suffizienten zerebralen

Perfusionsdrucks (etwa 60-70 mm Hg). Als erstes wird hier in den meisten Fällen auf konservative Therapiekonzepte zurückgegriffen. Die wichtigsten medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind die Sedierung und Analgesie (Barbituratkoma), eine osmotische Therapie (in der Regel mit Mannitol), die Hypothermie und eine milde bis moderate Hyperventilation.

Die Drainage von Liquor cerebrospinalis nach Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD), die dekompressive Kraniektomie (Entdeckung) und die unmittelbare Ausräumung eines epi- oder subduralen Hämatoms sind chirurgische Intervention zur ICP-Senkung (Raboel, Bartek et al. 2012) und sind zugleich auch die wirksamsten Maßnahmen (Rosenwasser, Kleiner et al. 1989; Maas, Dearden et al. 1997; Slavin and Misra 2003).

Bei Pseudotumor-cerebri-Patienten wird zur Diagnosestellung eine Lumbalpunktion durchgeführt. Therapie der ersten Wahl ist dann die Identifikation und Meidung von Triggerfaktoren. Hier kommen das obstruktive Schlafapnoesyndrom, Anämien und verschiedenste pharmakologische Substanzen in Betracht. Ein weiterer gesicherter Faktor in der Pathogenese ist die Adipositas, eine Gewichtsabnahme wird daher allen Patienten mit pathologischem Body Mass Index empfohlen. Treten im weiteren Verlauf erneut Symptome auf, können therapeutische Lumbalpunktionen durchgeführt werden. Auf Grund der relativ unspezifischen Symptome der Erkrankung ist die Indikationsstellung zur Lumbalpunktion nicht einfach. Bei adäquater Indikationsstellung kann eine therapeutische Lumbalpunktion allerdings zu langen symptomfreien Episoden führen. Man vermutet außerdem mit der Maßnahme die Progredienz eines Visusverlustes im Rahmen einer Stauungspapille verlangsamen zu können. (Bruce, Biousse et al. 2011; Biousse, Bruce et al. 2012).

## **1.2 Otoakustische Emissionen (OAE)**

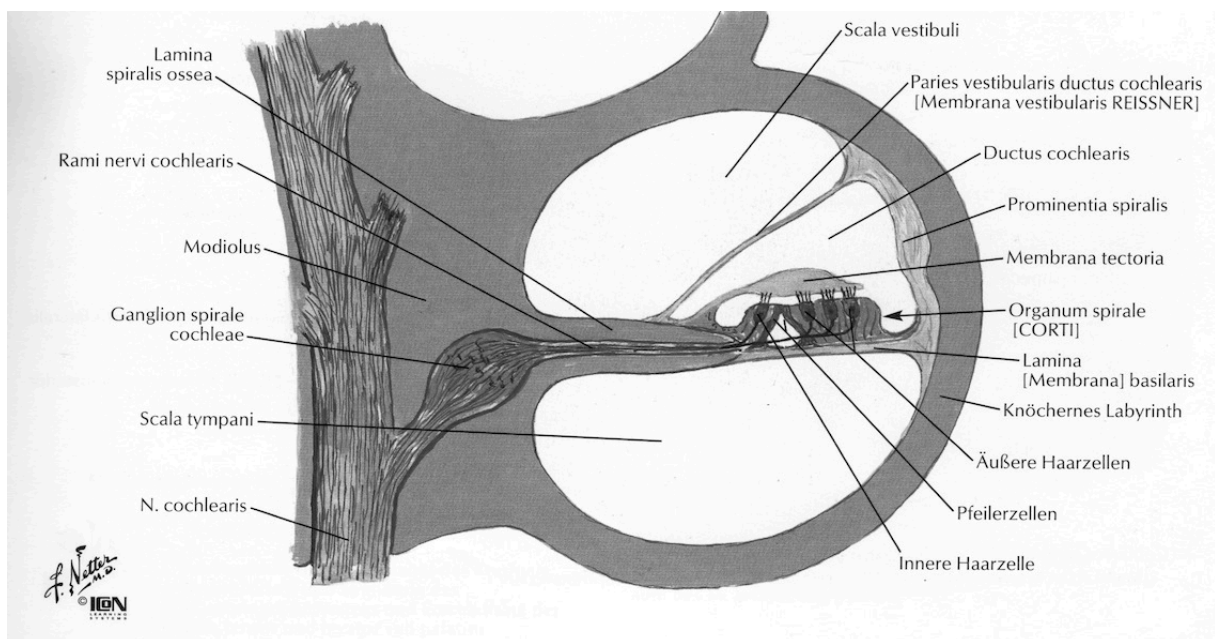
In der vorliegenden Arbeit wurden die Möglichkeiten eines Hirndruckmonitorings mittels otoakustischer Emissionen (OAE) evaluiert. Im Folgenden soll daher kurz die Funktionseinheit des Hörorgans beschrieben und das Entstehen der OAE erklärt werden. OAE sind von den äußeren Haarzellen des Innenohrs produzierte Schallaussendungen, die als Nebenprodukt des aktiven Hörvorgangs anzusehen sind. Sie können mit sehr empfindlichen Mikrofonen im Gehörgang aufgenommen werden (Kemp 2002).

### 1.2.1 Anatomie des Hörorgans

Die schneckenförmig gewundene Cochlea besteht aus drei Gängen. Die beiden äußeren mit Perilymphe gefüllten Gänge sind die Scala vestibuli und die Scala tympani. Die Scala vestibuli mündet dabei im ovalen Fenster, die Scala tympani im runden Fenster. Beide gehen an der Schneckenspitze, dem Helicotrema, ineinander über.

Zwischen beiden befindet sich die mit Endolymphe gefüllte Scala media. Ihre untere Abgrenzung zur Scala vestibuli bildet die Basilarmembran (BM). Dieser sitzt das Corti-Organ auf, das drei Reihen äußerer Haarzellen (OHC), eine Reihe innerer Haarzellen (IHC) und die gallertige Tektorialmembran (TM) enthält (**Abb.3**).

Die Blutversorgung der Cochlea findet über die Arteria labyrinthi statt. Diese speist sich aus der unpaaren Basilararterie, von der im Bereich der hinteren Schädelgrube die linke und rechte Arteria cerebelli anterior inferior abzweigen. Die eigentliche Arteria labyrinthi zweigt dann am Porus acusticus internus ab und verläuft mit dem Nervus vestibulocochlearis durch den inneren Gehörgang in die Cochlea.



**Abb.3** Querschnitt durch die Cochlea (Netter 2003)

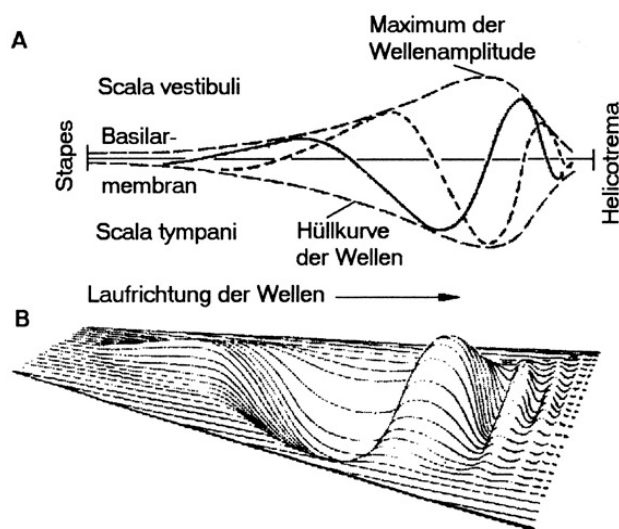
## 1.2.2 Hörphysiologie

### 1.2.2.1 Schallübertragung und Frequenzkodierung

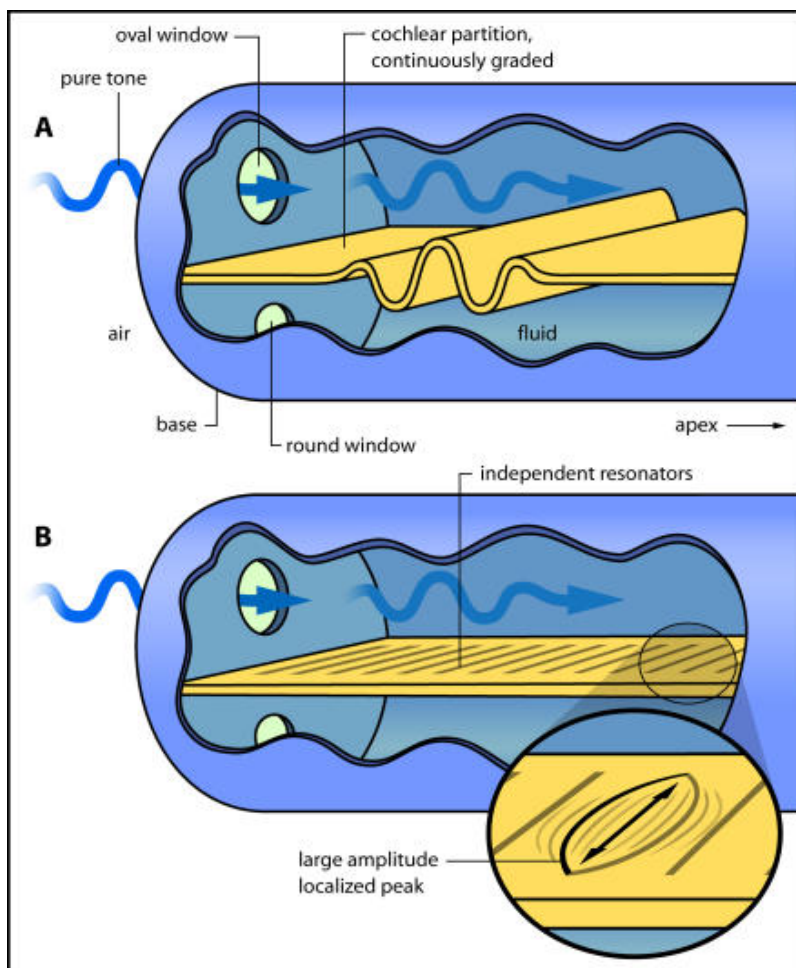
Trifft Schall auf das Ohr, wird dieser über den äußeren Gehörgang (Meatus acusticus externus) aufgefangen. Im weiteren Verlauf erfolgt über das Trommelfell (Membrana tympanica) eine Übertragung aufs Mittelohr und von dort über die der Impedanzanpassung dienenden Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) die Abgabe der Energie an das ovale Fenster (Fenestra ovale).

Nach der von Bekesy 1969 postulierten Wanderwellentheorie geht man davon aus, dass die auf die Scala vestibuli übertragenen Druckwellen eine Bewegung der Perilymphe in Richtung des runden Fensters (Fenestra rotundum) bewirken. Dabei wird dessen Membran nach außen disloziert und ermöglicht erst so eine Bewegung der inkompressiblen Perilymphe. Durch die Volumenverlagerungen kommt es zu einer Auslenkung der Basilarmembran (BM).

Die Geschwindigkeit der Wanderwelle durch die Perilymphe nimmt im Folgenden durch die viskosen Widerstände der Gewebsoberflächen, die laufend Energie absorbieren, ab. Dies bedeutet gleichzeitig, dass sich die durch die Druckschwankungen erzeugte Energie auf einen kürzeren Bereich der BM konzentriert, so dass die BM-Auslenkung stetig bis zu einem Maximum ansteigt, an dem die viskosen Widerstände im Gleichgewicht mit der Amplitudensteigerung durch Energiekonzentration stehen. Sobald die viskosen Widerstände überwiegen, sistiert die Wanderwelle schnell komplett (**Abb.4/5**).



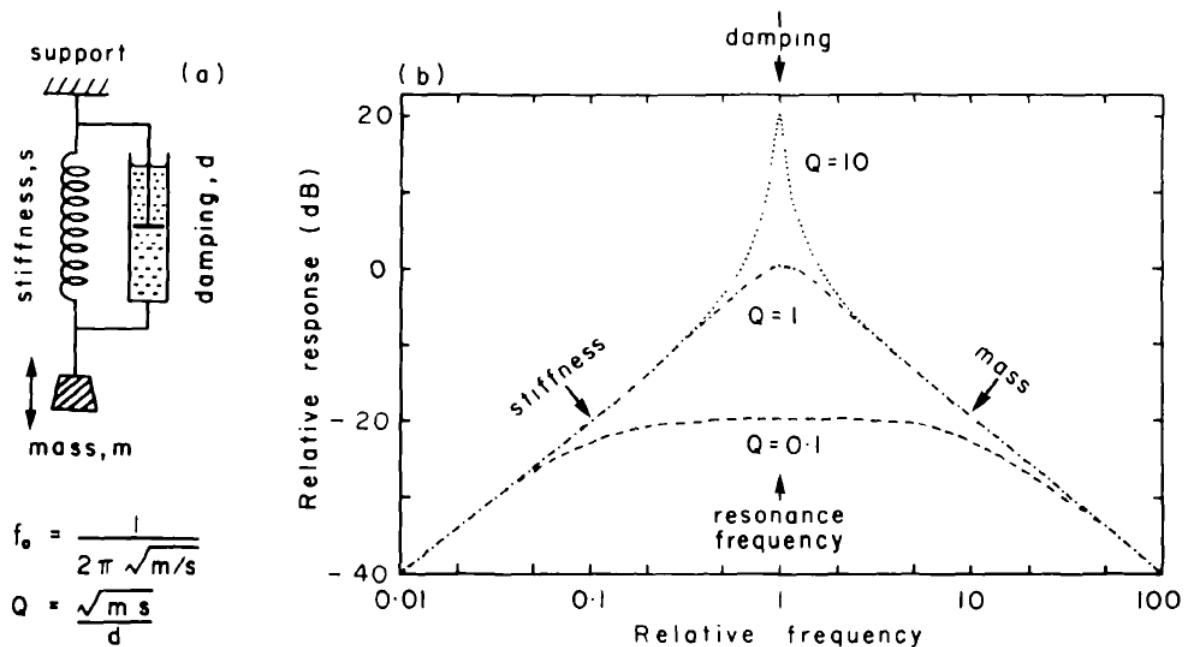
**Abb.4** Darstellung der Wanderwelle in zwei-(**A**) und dreidimensionaler (**B**) Form, die Hüllkurve (Wanderwellenumhüllende) stellt die Auslenkung der BM für eine spezifische Frequenz dar (Devictor, Durand et al. 2011)



**Abb.5** Gegenüberstellung der Hypothesen von Bekesy (**A**) und Helmholtz (**B**) (Bell 2004)

Nach der von Helmholtz 1885 postulierte Theorie basiert die Frequenzauflösung der Cochlea vor Allem auf einem Resonanzsystem. Die BM ist in erster Näherung einem harmonischen Oszillator gleichzusetzen. In einem solchem System entsteht Resonanz dann, wenn die Vektoren der elastischen Rückstellkraft und der Trägheitskraft gleich groß und entgegengesetzt sind (siehe **Abb.6**). Die Schärfe der Tuning-Kurve lässt sich durch eine Verstärkung der Dämpfung erhöhen (Wilson 1987).

Da Compliance (Dehnbarkeit) und Massenträgheit der BM in apikaler Richtung (Helicotrema-wärts) steigen, entsteht die maximale Auslenkung der BM für tiefe Frequenzen weiter apikal als für hohe Frequenzen (Tonotopie). Dies entspricht den physikalischen Resonanzgesetzen.



**Abb.6** Einfaches Federpendel mit Steifigkeit  $s$  ( $= 1/\text{Compliance}$ ), Masse  $m$  und Dämpfung  $d$  (a); b zeigt die Frequenzantwort des Systems für drei verschiedene Grade der Dämpfung (Wilson 1987)

### **1.2.2.2 Mechanoelektrische Transduktion und Verstärkerfunktion**

Auf Grund der unterschiedlichen Aufhängung von BM und Tektorialmembran werden die zwischen BM und Tektorialmembran eingespannten Stereozilien der äußeren Haarzellen (OHC) ausgelenkt. Dabei werden mechanisch getriggerte Ionenkanäle geöffnet, durch die Kaliumionen ( $K^+$ ) aus der Endolymphe einströmen und so die Zellmembran depolarisieren (Klinke 2001). Durch die Ladungsverschiebung wird eine Konformationsänderung des Membranproteins Prestin herbeigeführt, die zu einer Kontraktion der OHC führt (Ashmore 2008).

Dieser Mechanismus reduziert so an jeder Stelle der BM die visköse Dämpfung durch Addition von Bewegungsenergie in Phase mit der sich ausbreitenden Wanderwelle. So dringt die Wanderwelle weitaus tiefer in das Innenohr ein, als dies die passiven Eigenschaften der Cochlea allein zulassen würden. Sie erreicht ihr Maximum erst bei sehr geringen Geschwindigkeiten. Damit entsteht ein äußerst schmalbandiger Gipfel mit bis zu 1000fach größerem Amplitudenmaximum, als ohne die Funktion der OHC möglich.

Erst dieser Schwingungsgipfel erzeugt zwischen BM und Tektorialmembran eine Endolymphströmung, die groß genug ist, um die Stereozilien der IHCs auszulenken. Auch hier öffnen sich ähnlich den OHC Ionenkanäle. Bei den IHC führt dies jedoch zu einem Kalziumionen-Einstrom und damit zu einer Transmitterausschüttung. Dadurch werden die afferenten Nervenfasern des N.acusticus erregt und Aktionspotentiale entstehen (Robinette 2002).

### **1.2.3 Physiologie der OAE**

Jede Einzelkontraktion einer OHC führt zur Entstehung einer kugelförmigen Welle. Diese breitet sich somit nach apikal und nach basal aus. In apikaler Richtung vergrößert sie so die Amplitude der physiologischen Wanderwelle, da sich die OHC in Phase mit dieser kontrahieren.

Bei regelmäßiger Verteilung der OHC kommt es in basaler Richtung im Idealfall zur Auslöschung der einzelnen zellbasierten retrograden Wanderwellen untereinander, da die Einzelwellen hier nicht in Phase miteinander schwingen.

Kommt es jedoch zu Unregelmäßigkeiten im System, addieren sich Einzelwellen in reverser



Richtung, es entsteht eine retrograde Wanderwelle, die über das ovale Fenster und die Gehörknöchelchen das Trommelfell in Schwingung versetzt. Die entstehenden Töne werden als otoakustische Emissionen bezeichnet und sind mit feinen Mikrofonen im Gehörgang ableitbar.

Möglicher Grund hierfür ist im einfachsten Fall eine anatomisch unregelmäßige Verteilung der OHC. Auch werden OHC von efferenten Nervenfasern innerviert, die deren Kontraktionsstärke beeinflussen können und so zu funktionellen Unregelmäßigkeiten führen. Außerdem rufen Teilreflektionen der apikal propagierenden Wanderwelle an (unvermeidbaren) Wandunregelmäßigkeiten der Cochlea diesen Effekt hervor.

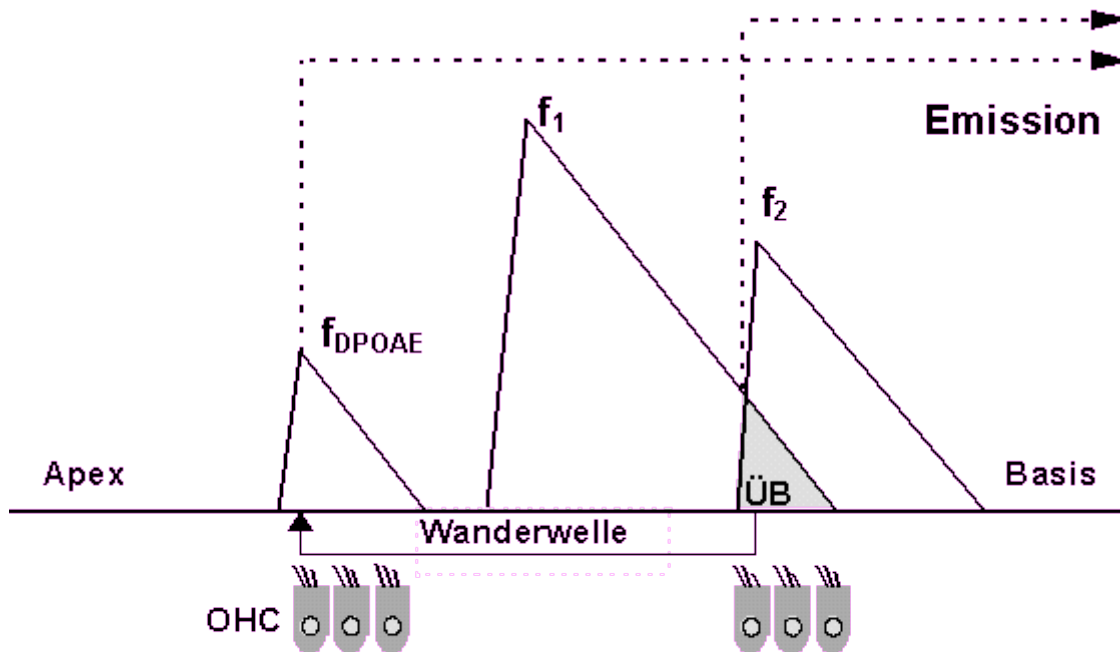
Die OAE sind also Epiphänomene des physiologischen Hörvorgangs. Ihr Vorhandensein gibt dem Untersucher Informationen über die Funktion der OHC und damit der des Innenohrs (Kemp 2002). Generell unterteilt man die OAE in evozierte, durch Schallreizung von außen hervorgerufene, und spontane, auch in Ruhe auftretende, OAE (SOAE).

Weiter unterteilt man die evozierten OAE in durch ein Klickgeräusch hervorgerufene TEOAE (transiente evozierte OAE) und die im Folgenden genauer beschriebenen DPOAE.

#### **1.2.4 Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)**

DPOAE-Messungen sind in der audiologischen Diagnostik weit verbreitet. Sie dienen dabei unter anderem dem Hörscreening bei Neugeborenen (Biousse, Bruce et al. 2012). Auch präzise Hörschwellenschätzungen sind mit ihrer Hilfe möglich (Boege and Janssen 2002).

Bei der Untersuchung wird das Ohr mit zwei Tönen ähnlicher Frequenz (Primärtöne)  $f_1$  und  $f_2$  mit den Eingangspegeln  $L_1$  und  $L_2$  (dB SPL) beschallt. Der Konvention nach ist dabei die Frequenz von  $f_2$  größer, als die von  $f_1$  ( $f_2 > f_1$  siehe **Abb.7**).

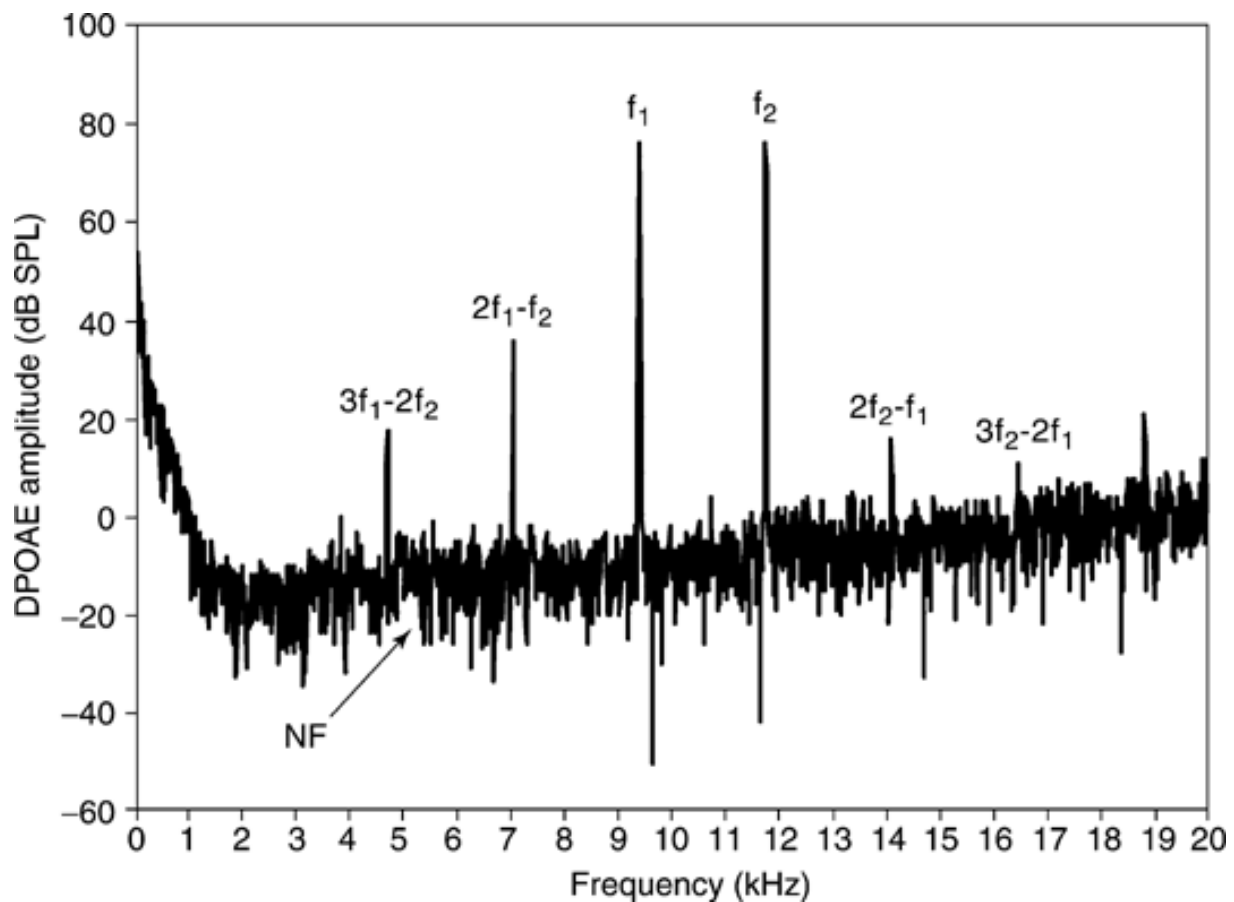


**Abb.7** Basalmembranauslenkung bei Stimulation mit  $f_1$  und  $f_2$  und Entstehen des Distorsionsproduktes  $f_{DPOAE}$  im Überlappungsbereich  $\ddot{U}B$  (Mrowinski 2002)

Man nutzt hier die Eigenschaften, die das Ohr als nicht-linearer Verstärker besitzt. Ein nicht-linearer Verstärker ist ein Verstärker, dessen Verstärkungsfaktor von der Größe des Eingangssignals abhängt. Bei einem gegebenen Eingangssignal  $x(t)$ , lässt sich dabei das Ausgangssignal ausdrücken als:  $y(t) = c_1x(t) + c_2x^2(t) + c_3x^3(t) + \dots c_nx^n(t)$  wobei die Gewichtungsfaktoren  $c_1$  bis  $c_n$  reelle Zahlen sind. Im Ausgangssignal sind also über das Eingangssignal hinaus weitere Komponenten vorhanden (Zwicker 1967).

Dies bedeutet im Überlappungsbereich der beiden Frequenzen, dass im Ausgangssignal nicht nur die Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  enthalten sind, sondern auch zusätzliche Summen- und Differenzfrequenzen (siehe **Abb.8**). Formelhaft lassen sich die Frequenzorte  $f_{dp}$ , an denen diese auftreten beschreiben als:  $f_{dp} = f_1 + N \times (f_2 - f_1)$ , wobei  $N$  eine beliebige negative oder positive natürliche Zahl ist (Kemp 2002).

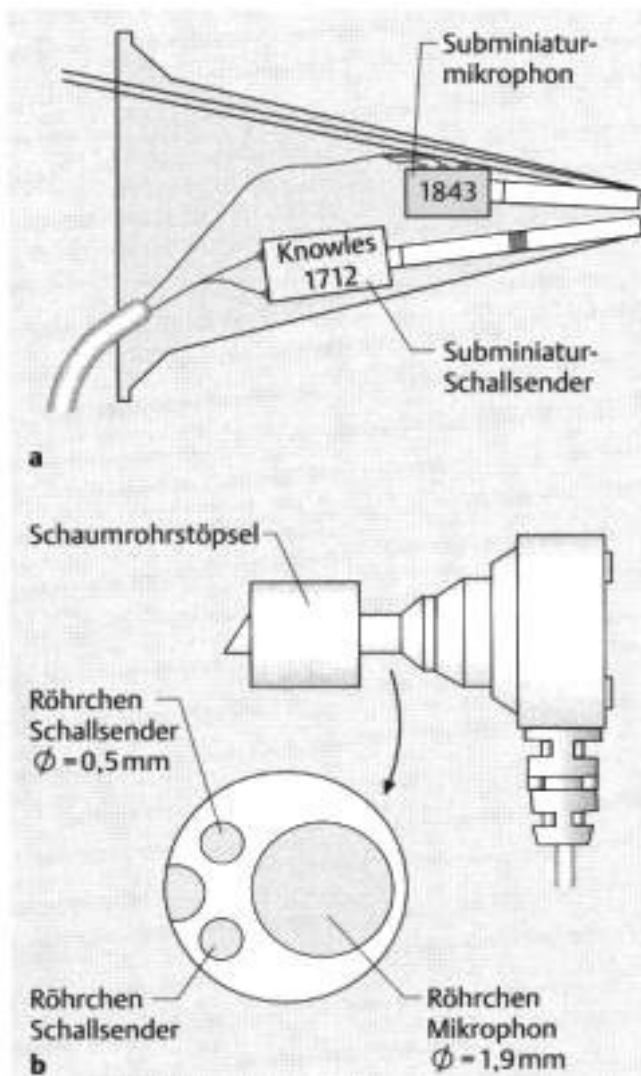
Sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren hat das  $2f_1 - f_2$ -Distorsionsprodukt in der Regel die größte Amplitude. Sowohl im klinischen als auch im tierexperimentellen Setting wird es auf Grund des hieraus resultierenden optimalen Signal-Rausch-Abstandes in den meisten Fällen als primäre Zielgröße bestimmt.



**Abb.8** Lautstärke (dB SPL) unterschiedlicher Distorsionsprodukte bei der Maus aufgetragen gegen ihren Frequenzort (Martin, Stagner et al. 2006)

### 1.2.5 DPOAE-Messtechnik

Eine DPOAE-Messsonde besteht üblicherweise aus zwei Mikrolautsprechern welche jeweils die Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  emittieren und einem Mikrophon welches das Schallsignal im Gehörgang aufnimmt. Alle drei Komponenten öffnen sich in einen flexiblen Ohrstöpsel, welcher im äußeren Gehörgang platziert wird (**Abb.9**). Die gemessenen Signale werden noch in der Ohrsonde vorverstärkt und so an den PC übertragen.



**Abb.9** schematische Darstellung der Ohrsonde (aus Etymotic ER-10 CP. Produktbeschreibung, Mimosa Acoustics Inc., 2000)

Vor Beginn der Messungen ist eine Kalibrierung der Lautsprecher notwendig um deren Outputleistung an das Volumen des äußeren Gehörgangs anzupassen (mit zunehmendem Volumen ist eine Erhöhung der Lautsprecherleistung zur Erzeugung der gleichen Lautstärke  $L$  notwendig). Des Weiteren erfolgt die Wahl der Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  und deren Lautstärke  $L_1$  und  $L_2$ . Hierbei werden in der Regel mehrere Frequenzpaarungen sequentiell abgefahren.

Entscheidend für die Qualität der Messung ist die Lautstärke des Grundrauschens  $L_{NF}$  von dem das eigentliche Signal  $L_{dp}$  getrennt werden muss. Auf Grund der statistischen Lautstärke- und Frequenzcharakteristik des Rauschens ist durch eine Mittelung der Messergebnisse über einige Millisekunden eine Verbesserung des Signal-Rauschabstandes möglich, dies jedoch immer auf Kosten einer Verlängerung des Messlaufes. Weitere Sicherheit bringt die Wiederholung der Messung nach einem definierten Zeitintervall.

### 1.2.6 Klinische DPOAE-Messung und deren graphische Darstellung

Generell gibt es für die Lautstärke von DPOAE in verschiedenen Frequenzbereichen eine weite interindividuelle Schwankungsbreite, jedoch ist das individuelle Profil weitgehend zeitkonstant (Wagner, Heppelmann et al. 2008), so dass Veränderungen gegenüber Vormessungen, die eine bestimmte Größenordnung überschreiten, nicht durch zufällige Schwankungen zu erklären wären, sondern eine Erklärung durch einen zugrunde liegenden Pathomechanismus erfordern.

Üblicherweise trägt man in Graphen  $L_{dp}$  gegen  $f_2$  auf (DPgramm, siehe **Abb.10a**), da Untersuchungen zeigten, dass das Distortionsprodukt  $2 f_1 - f_2$  nahe des Frequenzortes von  $f_2$  auf der Basilarmembran generiert wird.

Bei einem Signal-Rauschabstand von 6 dB lässt sich ein cochleäres Signal von einem Rauschsignal sicher unterscheiden. Mit einer Spezifität von 95 % lässt sich hier voraussagen, dass ein Signal nicht rauschbedingt ist. Ein solcher Messwert wird allgemein als valide anerkannt (Robinette 2002).

Für steigende Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  nimmt auch  $L_{dp}$  zu. Dies lässt sich als Wachstumskurve (Input/Output = I/O-Funktion, siehe **Abb.10b**) ausdrücken, bei der der Eingangspegel  $L_2$  gegen den DPOAE-Pegel  $L_{dp}$  für eine festgesetzte  $f_2$  aufgetragen wird. Bei gesunden Erwachsenen kommt es hier zu einem Pegelanstieg von ungefähr 1 dB bei einer Erhöhung des Stimulus um 1 dB bis zu einem definierten Gipfel. Steilere Anstiege weisen auf eine Innenohrpathologie hin, da hier die ausgleichende Funktion des OHC-Verstärkers wegfällt (Kemp 2002).

Studien zufolge kann man davon ausgehen, dass für eine Eingangsfrequenz  $f_2$  von 1-4 kHz bei 99-100 % der normal hörenden Ohren DPOAE nachweisbar sind. Bei höheren Frequenzen nimmt der Prozentsatz für  $L_2$  kleiner als 65 dB SPL ab (Vinck, De Vel et al. 1996; Robinette 2002).

Besondere Aufmerksamkeit bei der Messung von OAE muss auch auf pathologische Vorgänge gelegt werden. Grundsätzlich lassen sich hier Schallleitungsschwerhörigkeiten von Schallempfindungsschwerhörigkeiten unterscheiden.

Schallempfindungsschwerhörigkeiten sind in aller Regel durch erworbene Schäden an den äußeren Haarzellen (OHC) bedingt. Bei Schallempfindungsschwerhörigkeiten die größer als 40-60 dB HL (abhängig von den DPOAE-Eingangspegeln) sind, verschwinden daher DPOAE in der Regel ganz. TEOAE sind schon ab 20-25 dB HL Schallempfindungsschwerhörigkeit nicht mehr messbar (Kemp 2002; Strutz 2010).

Schallleitungsschwerhörigkeiten sind durch einen Defekt der Schallübertragung im Gehörgang oder Mittelohr bedingt und führen damit zu einer reduzierten Weitergabe des Schalls an die Haarzellen im Innenohr. Auch hier kommt es, abhängig vom Betrag der Schwerhörigkeit, zu einer Reduktion der DPOAE-Pegel. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden sollten Impedanzmessungen des Mittelohres (Tympanogramm) und ein Tonschwellenaudiogramm daher optimaler Weise vor jeder OAE-Messung durchgeführt werden,

Studien zur Erhebung normativer Daten beschrieben beim Menschen interindividuelle DPOAE-Pegelschwankungen von bis zu 36 dB SPL für einzelne Frequenzen (Vinck, De Vel et al. 1996). Bei sämtlichen denkbaren Anwendungsmöglichkeiten der DPOAE ist in Betracht zu ziehen, dass auf Grund der ausgeprägten interindividuellen DPOAE-Pegelschwankungen lediglich Vergleichsmessungen mit Vormessungen beim gleichen Individuum valide Daten liefern können. Einzige Ausnahme bildet der Zeit die Hörschwellenschätzung mittels DPOAE, bei die DPOAE-Wachstumskurve Rückschlüsse auf die Funktion des Innenohrs erlaubt (Boege and Janssen 2002).

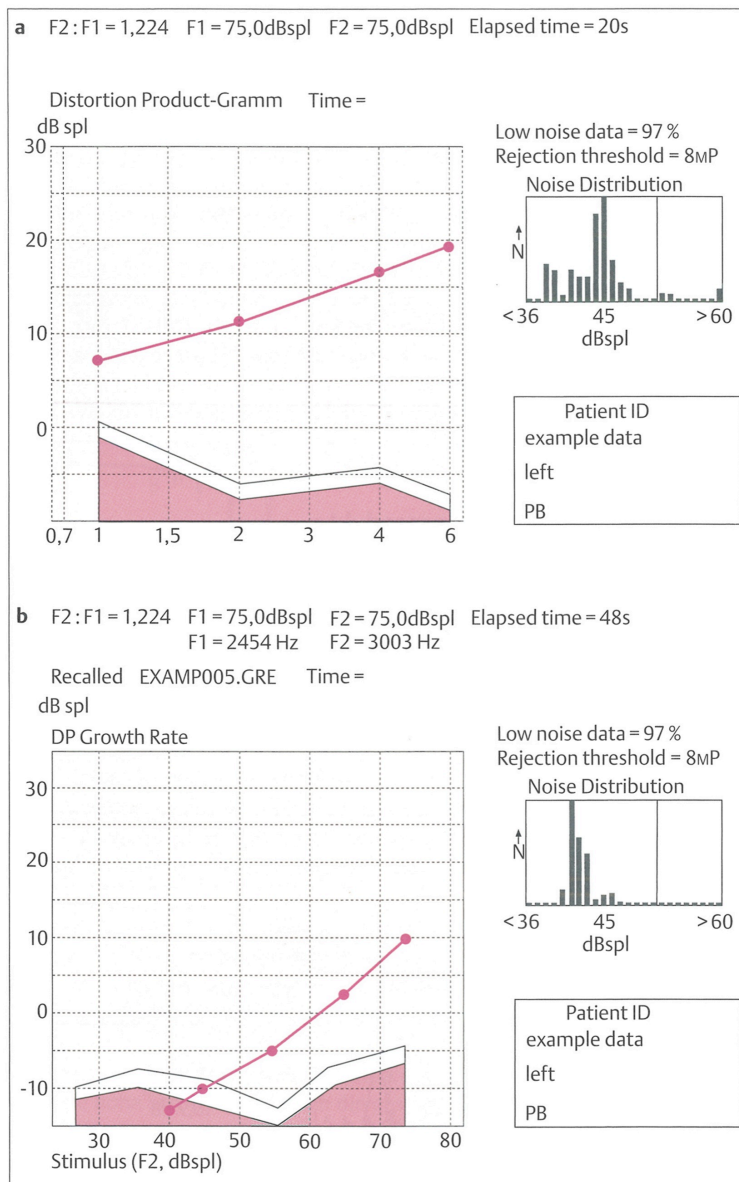


Abb.10 DPgramm (a) und I/O-Funktion (b) beim gesunden Menschen (Strutz 2010)

### 1.2.7 Einfluss von ICP-Änderungen auf die OAE

Die Übertragung des Hirndrucks auf das Innenohr erfolgt über mehrere anatomische Strukturen. Hierbei spielen unter anderem der Aquaeductus cochleae, der Aquaeductus vestibuli sowie Perineural- und Perivaskularräume eine Rolle (Carlborg and Farmer 1983).

Die Mündung des Aqueductus cochleae befindet sich medial des Canalis caroticus. Der Aquaedukt verläuft von der hinteren Schädelgrube zur basalen Windung der Cochlea in die

Scala tympani. Bei Anstieg des ICP steigt so auch der intralabyrinthäre Druck mit der Folge einer erhöhten hydrostatischen Last auf der Stapesfußplatte. Man vermutet, dass diese dadurch leicht in Richtung Mittelohr verschoben, was über eine Dehnung des Ligamentum anulare zu einer Erhöhung der Steifigkeit des Mittelohrsystems führt. Dies kann zu einer Verschlechterung der Übertragungseigenschaften des Mittelohres führen und damit die erniedrigten DPOAE-Pegel erklären. Die beschriebene Veränderung beeinflusst also sowohl die Pegel des von außen an das Innenohr gelangenden Schalls, als auch die des in Form von OAE vom Innenohr kommenden Schalls, die Wirkung wird somit potenziert.

Veränderungen der transienten-evozierten OAE (TEOAE) durch Hirndruckanstieg wurden erstmalig an neurochirurgischen Patienten, bei denen mit Hilfe der Infusion von Natriumchloridlösung über eine Lumbalpunktion der ICP experimentell erhöht worden war, gezeigt. Hier konnten bei ICP-Erhöhungen von 5 bis 20 mm Hg Änderungen der TEOAE-Phase, allerdings keine signifikanten Amplitudenänderungen, gezeigt werden (Buki, Avan et al. 1996). Später konnten ähnliche Ergebnisse auch im Rahmen von Kipptischversuchen mit 45°-Kopftieflagerung bei gesunden Probanden mit DPOAE-Messungen reproduziert werden. Hier konnten bei Eingangsfrequenzen  $f_2$  von 1 bis 4 kHz signifikante Pegelabfälle von bis zu 13 dB SPL (bei 1,2 kHz) registriert werden, eine direkte Messung des ICP fand nicht statt (nach Modellrechnungen wurde hier ein ICP von 22 mm Hg angenommen) (Voss, Adegoke et al. 2010). Für TEOAE und SOAE ließen sich die Ergebnisse in weiteren Kipptischversuchen reproduzieren (Frank, Alexiou et al. 2000).

Eine weitere Untersuchung konnte zeigen, dass eine Erhöhung des Grades der Reklination und damit des erwarteten ICPs mit größeren durchschnittlichen DPOAE-Pegelabfällen korrelierte. Signifikante Pegelveränderungen waren hier bei  $f_2 = 1$  kHz schon ab 30°-Kopftieflagerung (entsprechend 17 mm Hg) nachweisbar, bei  $f_2 = 2$  kHz erst bei 45°-Kopftieflagerung (entsprechend 22 mm Hg). Die durchschnittlichen Pegelabfälle betrugen hier bis zu 7 dB SPL (Voss, Horton et al. 2006).

Auch Pegelabfälle der spontanen OAE (SOAE) konnten in Kipptischversuchen bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Hier konnte weiter gezeigt werden, dass sich durch eine Erhöhung des Hirndrucks (=Kopftieflagerung) hervorgerufene SOAE-Pegelabfälle nach 50 Sekunden stabilisierten. Eine Normalisierung der SOAE-Pegel trat maximal 10 Sekunden nach Aufheben der Rückenlagerung wieder ein (de Kleine, Wit et al. 2000).

Auch im Wüstenrennmausmodell konnte nach der experimentellen Erhöhung des ICP mittels einer Wassersäule auf bis zu 30 mm Hg DPOAE-Pegelabfälle von bis zu 27 dB SPL bei Eingangsfrequenzen  $f_2$  von 1 bis 2 kHz beobachtet werden (Buki, de Kleine et al. 2002).



Interessanterweise waren die ermittelten maximalen Pegelabfälle bei allen Forschungsgruppen im Bereich der Mittellohresonanzfrequenz der Versuchsspezies maximal. Die beschriebenen Veränderungen waren beim Menschen nur mit DPOAE-Messungen stabil nachweisbar, die TEOAE-Messergebnisse schwankten beträchtlich und wiesen geringere Abschwächungen auf, so dass DPOAE als geeignetere Messmethode für diese Art der Hirndruckevaluation gelten dürfen (Buki, Avan et al. 1996; Frank, Alexiou et al. 2000). Das Maximum der Pegeländerung beobachtet man bei Menschen schon nach 8-30 s (Buki, Chomicki et al. 2000), bei Wüstenrennmäusen ist das Plateau nach 16-18 s erreicht (Buki, de Kleine et al. 2002). Wird wieder ein normaler ICP-Wert eingestellt kommt es zu einer beinahe sofortigen Erholung der DPOAE-Pegel.

### **1.2.8 Einfluss von Störfaktoren auf die OAE**

Neben den Veränderungen der mechanischen Eigenschaften des Mittelohres gibt es zahlreiche weitere Einflussfaktoren, die zu einer Veränderung der DPOAE-Pegel führen können. Im vorliegenden Tiermodell ist die durch eine Erhöhung des ICP bedingte Reduktion des cochleären Blutflusses relevant. Der cochleäre Blutfluss verhält sich zum intracochleären Druck wie der bereits oben beschriebene zerebrale Perfusionsdruck (CPP) zum ICP. Auch hier führt eine Unterschreitung des für die Autoregulation notwendigen Perfusionsdruck zur Ischämie (Nakashima, Naganawa et al. 2003). Die experimentelle Okklusion der Arteria labyrinthi bei Wüstenrennmäusen und Kaninchen zeigte charakteristische Veränderungen der DPOAE-Pegel und ihrer Stabilität (Mom, Avan et al. 1997; Mom, Avan et al. 1999): bei allen Tieren kam es zu einem Pegelabfall und zu einer simultanen Destabilisierung der DPOAE-Werte. Hypoxieversuche beim Meerschweinchen bei denen die Sauerstoffsättigung mittels Maskenbeatmung abgesenkt wurde, zeigten ein ähnliches Muster (Rebillard, Klis et al. 1993; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2008; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2010), so dass bei beiden Vorgängen eine ähnliche Ätiologie vermutet werden darf. Denkbare Grund für die Veränderungen ist eine durch den Sauerstoffsättigungsabfall in der Cochlea verringerte Energiebereitstellung und damit eine Reduktion der energieintensiven Transportprozesse in der Stria vascularis. Hierdurch käme es zu einem Abfall des endocochleären Potentials, welches zur Aufrechterhaltung der Funktion der OHC notwendig ist. Ein Sistieren der Aktivität der OHC führt konsequenterweise zu einem Ausfall der OAE. Weiter entstünde ein osmotisches Ungleichgewicht, welches durch Volumenverschiebungen zwischen dem Endo-

und Perilymphraum zu einer Verlagerung der Ruheposition der Basilarmembran führen könnte. Die Verstärkereigenschaften der Basilarmembran sind nur an einem definierten Arbeitspunkt optimal. Jede Positionsveränderung der Basilarmembran führt damit zu einer Veränderung der DPOAE-Pegel. Diese besteht bis zu dem Zeitpunkt fort, an dem das osmotische Gleichgewicht wieder hergestellt ist.

Eine weitere große Gruppe bilden pharmakologische Interferenzen. Schleifendiuretika wie Furosemid können zu einem Abfall des endocochleären Potentials führen. Es wird vermutet, dass dieser Effekt entweder durch eine Inhibition der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, oder durch die direkte Induktion einer Ischämie in der Stria vascularis hervorgerufen wird. Hierdurch kommt es wahrscheinlich zu einer verminderten Funktion der OHC und damit zu sinkenden DPOAE-Pegeln. Der Effekt tritt hierbei unabhängig von den Eingangsfrequenzen und -pegeln auf (Mills and Rubel 1994).

Die therapeutische Anwendung von Aminoglykosidantibiotika kann es zu direkten toxischen Schäden an den OHC führen. In der Regel sind Basis-nahe Zellen als Erstes betroffen, im Verlauf kommt es zu pancochleären Schäden. DPOAE-Pegelabfälle werden dementsprechend vor Allem im Hochtonbereich (über 8 kHz) beobachtet (Guthrie 2008; Huth, Ricci et al. 2011).

Auch im Rahmen der Cisplatintherapie werden die Stria vascularis, IHC und OHC betont im basalen Bereich der Cochlea irreversibel geschädigt, auch hier kommt es zu einem hochtonbetonten DPOAE-Pegelabfall (Rybak, Whitworth et al. 2007).

In Einzelfällen wird auch über ototoxische Effekte bei Patienten, die mit Vancomycin, Erythromycin, nicht-steroidalen Antirheumatika und Chinin behandelt wurden, berichtet. Interessanterweise wurden bei allen obengenannten pharmakologischen Substanzen jeweils nur hochtonbetonte oder pancochleäre DPOAE-Veränderungen geschildert (Yorgason, Fayad et al. 2006).

Nicht zuletzt spielen auch körpereigene Faktoren eine Rolle bei der DPOAE-Entstehung. So können auch im Rahmen von Hypothermie pancochleäre DPOAE-Pegelabfälle auftreten. Man vermutet, dass die reduzierte Körpertemperatur zu einer Minderfunktion des Proteins Prestin führen könnte (Borin and Cruz 2008).

Auch technische Limitationen können zu Änderungen der DPOAE-Pegel und Falschmessungen führen. So wirken sich zum Beispiel auf jede DPOAE-Messung externe Schallquellen aus, deren Einfluss auch durch die Messung des Grundrauschens nicht vollständig kontrolliert werden kann. Bei wiederholten Messungen wird niemals ein vollständig identischer Sondensitz erreicht werden. Auf Grund der genannten Probleme ist die

Test-Retest-Stabilität der DPOAE vor allem bei Messungen mit wiederholter Platzierung der Sonde limitiert. In der Literatur finden sich hier Standardabweichungen von 0,7 bis 6,7 dB SPL beim Menschen bei Wiederholung der Messungen in wöchentlichen Abständen. Generell ist bei höheren Eingangsfrequenzen  $f_1$  und  $f_2$  und steigenden Eingangslautstärken  $L_1$  und  $L_2$  die Standardabweichung fallend. Bei einer Abnahme des Signal-Rausch-Abstandes unter 6 dB SPL kommt es zu einem rapiden Abfall der DPOAE-Stabilität (Wagner, Heppelmann et al. 2008; Thorson, Kopun et al. 2012). Die gleichen Effekte sind vom Meerschweinchen bekannt. Hier sind Standardabweichungen von bis zu 9,6 dB SPL beschrieben (Hoshino, Ueda et al. 1999).

### **1.3 Fragestellung der Untersuchung**

Eine zuverlässige Bestimmung des Hirndrucks ist bisher nur mittels invasiver Messtechniken möglich. Die Ableitung ist in der Regel zeitaufwändig, technisch anspruchsvoll und komplikationsbehaftet. Alternativen sind daher wünschenswert.

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass otoakustische Emissionen (OAE) bei Anstieg des Hirndrucks leiser werden. Am stabilsten ließ sich dieser Effekt bei einer Subgruppe der otoakustischen Emissionen, den Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE), im Frequenzbereich unter 2 kHz nachweisen. Eine Hirndruckmessung mittels Verlaufsmessungen von DPOAE scheint also prinzipiell möglich zu sein.

Tiermodelle legen nahe, dass auch Einschränkungen des cochleären Blutflusses und Hypoxie zu Veränderungen der DPOAE-Pegel führen können. Bisher ist allerdings nicht geklärt, ob diese als Störfaktoren der Hirndruckmessung wirksam werden können und wie sich Hirndruck-bedingte Veränderungen sicher abgrenzen lassen.

Bisherige Untersuchungen fanden im experimentellen Umfeld statt. Die Durchführbarkeit der Methode im klinischen Umfeld wurde nicht validiert.

Die vorliegende Arbeit verfolgte daher zwei Ziele: im ersten Teil der Untersuchung sollte ein Tiermodell etabliert werden. Dieses sollte eine systematische Manipulation des Hirndrucks ermöglichen. Weiter sollten eine objektive Hirndruck-Messung mit einem klinisch etablierten invasiven Messsystem, eine invasive Messung des Blutdrucks, eine Messung der Blutsauerstoffsättigung und eine kontinuierliche Ableitung von DPOAE möglich sein. Durch Hirndrucksteigerung hervorgerufene Veränderungen sollten dann mit bei systemischer Hypoxie beobachteten Veränderungen verglichen werden.

Um die prinzipielle Nutzbarkeit des Verfahrens im klinischen Umfeld zu untersuchen wurden

im zweiten Teil der Untersuchung DPOAE-Messungen bei Pseudotumor-cerebri- und intensivmedizinischen Patienten durchgeführt. Bei beiden Gruppen sollte zum Versuchszeitpunkt eine invasive Hirndruckmessung vorliegen, um die Hirndruckwerte mit DPOAE-Pegeländerungen korrelieren zu können. Potentielle Probleme des Verfahrens sollten somit identifiziert sowie die Praktikabilität der Messtechnik im klinischen Umfeld untersucht werden.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Tierexperimentelle Versuchsreihe

Um die Wirkung eines erhöhten ICP auf die DPOAE-Pegel zu quantifizieren, wurde bei Meerschweinchen über eine auf eine Kraniotomie aufgesetzte Wassersäule der ICP erhöht. Simultan wurden DPOAE abgeleitet und der Hirndruck über eine Parenchymsonde bestimmt. Der Versuchsaufbau im schallarmen Raum ist in **Abb.11** dargestellt.



**Abb.11** Versuchsaufbau: Blick in den schallarmen Raum

### 2.1.1 Versuchstiere und Haltung

Für die Tierversuche wurden männliche und weibliche Albinomeerschweinchen, die zu Versuchsbeginn ein Gewicht von 280-520 g hatten, verwendet. Die Tiere wurden von der Firma Charles River Deutschland GmbH, Sulzfeld bezogen. Die Tiere wurden in Gruppen bei einer Luftfeuchtigkeit von ca. 55 % und normalem Tageslichtrhythmus gehalten. Dabei belief sich die Käfiggrundfläche für jedes Tier auf mindestens 1 cm<sup>2</sup> pro g Körpergewicht und die Käfighöhe auf mindestens 18 cm. Jeder Käfig war mit einem dachförmigen Unterschlupf ausgestattet. Die Versuchsbedingungen und die Benutzung der Tiere zur Versuchsdurchführung wurden vom Tierschutzkommittee der Ludwigs-Maximilians-Universität München bewilligt (Reg-Nr. 55.2-1-54-2531-14/05).

### 2.1.2 Versuchsgruppen

Die Meerschweinchen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die erste Gruppe (im Folgenden **Versuch A**) bestand aus 13 kleineren Meerschweinchen (280-350 g), während die zweite Gruppe (Im Folgenden **Versuch B**) sich aus 16 schwereren Meerschweinchen (350-520 g) zusammensetzte. Bei beiden Gruppen wurden unterschiedliche Experimente durchgeführt (siehe unten).

Für beide Versuchsgruppen wurden die Versuchparameter an Hand der Ergebnisse von Vorversuchen ausgewählt. ICP-Schritte bei denen in Vorversuchen keine DPOAE-Pegelländerungen aufgefallen waren, wurden ausgelassen. Ebenso wurde der ICP nicht auf Werte erhöht, die in Vorversuchen für die Versuchstiere letale Folgen gehabt hatten.

Weitere Feinkorrekturen der Eingangsfrequenzen und ICP-Schritte wurden als Folge der Ergebnisse von **Versuch A** durchgeführt.

## **2.1.3 Eingriffe an den Versuchstieren**

### **2.1.3.1 Narkose**

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 4 Vol % Isofluran, das in die das Tier beherbergende Plastikbox eingeleitet wurde. Nach Umlagerung auf eine Heizdecke (Harvard Apparatus) wurde der Kopf über die Nagezähne des Tieres in ein spezielles Stereotaxiegerät (Eigenbau des Instituts für chirurgische Forschung der LMU München) eingespannt. Über eine Maske wurden die Tiere passiv mit 4-5 l Sauerstoff/min begast, um suffiziente Sauerstoffsättigungswerte sicherzustellen. Die Narkose wurde danach über intramuskuläre Injektion einer Dreifachkombination von Medetomidin ( $0,2 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht), Midazolam ( $1 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht) und Fentanyl ( $0,025 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht) in die Hinterläufe des Tieres fortgeführt (Seidensticker 2004).

Weitere intramuskuläre Injektionen von jeweils einem Drittel der bei der Einleitung verabreichten Menge erfolgten halbstündlich, oder bei Änderungen der Vitalfunktionen, die ein Aufwachen des Tieres anzeigten.

### **2.1.3.2 Arterielle Katheterisierung und Blutdruckmessung**

Es erfolgte eine Epilierung der Leistenregion. Danach wurde unter Lokalanästhesie (1% Xylocain) und mikroskopischer Kontrolle (Carl Zeiss, Stemi DV4 Spot) ein Leistenschnitt durchgeführt. Nach vorsichtiger Freipräparation und Mobilisierung der Arteria femoralis wurde das Gefäß abgeklemmt. Anschließend wurde die Arterie mit einer Gefäßschere eröffnet, ein Kunststoffkatheter (Polythene Tubing, Außendurchmesser = 0,61 mm) eingeführt und mittels Ligatur (Ethicon, Perma-Hand Seide 4-0) fixiert.

Nach Entfernen der Gefäßklemme konnte die invasive Messung des mittleren arteriellen Drucks gestartet werden.

### 2.1.3.3 Kraniotomie

Nach Epilierung der Kopfbehaarung wurde unter Lokalanästhesie (Xylocain 1 %) ein langer sagittaler Hautschnitt entlang der Mittellinie durchgeführt und die Schädelkalotte sorgfältig freipräpariert. Mit einem chirurgischen Minibohrer wurde unter Schonung der Dura mater ein Fenster (0,5 cm x 0,5 cm) ausgefräst, das medial von der Sutura sagittalis, lateral vom Ansatz des Musculus temporalis, dorsal von der Sutura lambdoidea und ventral von der Sutura coronalis begrenzt war (**Abb.12**). Mittels einer umgebogenen Kanüle wurde das ausgelöste Knochenfragment vorsichtig von der Dura mater abgehoben. Während der Bohrung wurde der Situs zur Kühlung kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Anschließend wurde in der Umgebung der Kraniotomie mit Hilfe eines Freer-Doppelelevatoriums vorsichtig die Dura mater von der Kalotteninnenseite gelöst. Kontralateral und ventral der Sutura coronalis wurde ein kleineres Bohrloch (Durchmesser = 2 mm) angelegt. Jeweils vor und nach Beginn der Bohrungen wurde eine DPOAE-Messung durchgeführt, um ein akutes Lärmtrauma des Innenohres auszuschließen.

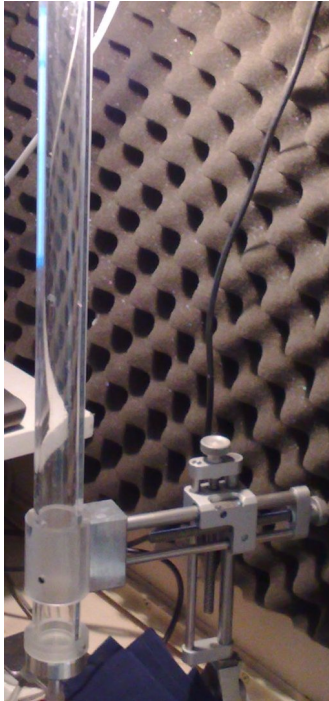


**Abb.12** kraniotomiertes Meerschweinchen, Ansicht von kranial

### 2.1.3.4 Hirndrucksteigerung

Eine 50 cm hohe Plexiglasröhre (Eigenbau des Instituts für chirurgische Forschung der LMU München) wurde an einem Stereotaxiegerät befestigt und möglichst genau über der größeren Kraniotomie positioniert (**Abb.13**). Eine wasserdichte Versiegelung erfolgte über Verklebung (Maxi-Cure TM Cyanoacrylat) der Röhre mit der Kalotte. Im Verlauf des Versuches wurde der Hirndruck durch Befüllen der Röhre mit physiologischer Natriumchlorid-Lösung jeweils auf 15, 20, 25, 30 und 35 mm Hg (= 20.0, 26.6, 33.3, 39.9 und 46.6 hPa; **Versuch A**) beziehungsweise 18, 22 und 24 mm Hg (= 23.94, 29.26 und 31.92 hPa; **Versuch B**) erhöht.





**Abb.13** Plexiglasröhre zur Hirndrucksteigerung

### **2.1.3.5 Hirndruckmessung**

Mit einem feinen Skalpell wurde die Dura mater unterhalb der kleineren Kraniotomie eingeschnitten. Durch den entstehenden Schlitz wurde die Sonde (Codman Microsensor ICP Transducer) unter mikroskopischer Kontrolle eingeführt. Zuletzt wurde das Sondenkabel mit Knochenzement (Aqualox Zinkpolycarbonatzement) wasserdicht in der Kraniotomie fixiert.

### **2.1.3.6 Parazentese**

Unter mikroskopischer Kontrolle wurde der äußere Gehörgang mit einer stumpfen Kürette von Zerumen gereinigt. Danach wurde mit einer Kanüle (Braun Sterican; Durchmesser 0,4 mm) die Membrana tympanica im vorderen unteren Quadranten durchstoßen. Damit war ein Druckgradient zwischen Meatus acusticus externus und Mittelohr ausgeschlossen. Nach dem Zurückziehen der Kanüle wurden die Membrana tympanica und das Mittelohr auf Blutungen und Flüssigkeitsaustritte untersucht. Waren solche, oder Einrisse im Trommelfell bei der Inspektion aufgefallen, wurde das Experiment nicht fortgesetzt.

### 2.1.3.7 OAE-Messung

Um ein späteres Verrutschen im Gehörgang zu vermeiden wurde die DPOAE-Messsonde (ER-10 Probe, Etymotic Research) in einer Stereotaxie-Halterung (Eigenbau des Instituts für chirurgische Forschung der LMU München) befestigt. Ein auf die Sonde aufgesteckter Einmalohrstöpsel (Etymotic Research) wurde daraufhin im äußeren Gehörgang platziert und mit einem Tropfen Sekundenkleber fixiert.

Geeignete Stimuluspegel für alle Messungen wurden entsprechend der Formel für die Pegelschere beim Meerschweinchen  $L_1 = 0.46 \times L_2 + 41 \text{ dB SPL}$  definiert (Michaelis, Gehr et al. 2004). Als Verhältnis  $f_1/f_2$  wurde 1,2 gewählt. Dabei wurden die Eingangsfrequenzen  $f_2 = 4, 8, 12, 16 \text{ kHz}$  (**Versuch A**) und  $f_2 = 2, 4, 8, 12, 16 \text{ kHz}$  (**Versuch B**) genutzt. Als Eingangslautstärke wurde  $L_1 = 69 \text{ dB SPL}$  und  $L_2 = 60 \text{ dB SPL}$  gewählt. Ein Messpunkt wurde über 6 s gemessen (Time Averaging).

Die DPOAE-Sonde registrierte für die Einzelmessungen jeweils den DPOAE-Pegel ( $L_{dp}$ ) (dB SPL) des  $2f_1 - f_2$ -Distorsionsproduktes, die Pegel [dB SPL] und Frequenzen der Eingangstöne  $f_1$  und  $f_2$  [Hz] und den Pegel des Grundrauschens ( $L_{NF}$ , Noise Floor = NF; dB SPL) bezogen auf  $f_2$ . Die DPOAE-Pegel für eine Kombination von Stimulusparametern wurden jeweils über 6 s gemittelt, so dass die DPOAE-Antworten für die einzelnen Frequenzen  $f_2$  etwa alle 30s neu bestimmt werden konnten.

Online fand dabei eine graphische Darstellung von  $L_{dp}$  und  $L_{NF}$  in Form eines DPgramms statt. Als Messprogramm diente DP2000 (Mimosa Acoustics).

Die gewonnenen Daten wurden in Access2000-Datensätze (Microsoft Office) konvertiert und mit Excel (Microsoft Office) ausgewertet.

### 2.1.3.8 Durchführung der Messungen

Über einen in den Zylinder bis zum Wasserspiegel eingeführten Schlauch wurde die Drucksäule mit Wasser befüllt. Der Wasserspiegel wurde jeweils erhöht, bis vordefinierte Druckwerte erreicht worden waren. Ein Versuchsschritt setzte sich jeweils aus der Kalibrierung der Sonde zu Beginn, der Registrierung eines DPOAE-Datensatzes bei leerem Zylinder (und somit normalem ICP) für 5 Minuten, der darauf folgenden Registrierung bei einem definierten ICP und zuletzt dem völligen Entleeren der Säule gefolgt von erneuter

Registrierung, zusammen.

In **Versuch A** wurde jeweils eine Rekalibrierung der Sonde nach Einstellung eines neuen ICP-Werts durchgeführt. Während dieses Zeitpunktes wurde die DPOAE-Registrierung zwangsläufig unterbrochen. Kalibriert wurde hier also auch nach jeder Befüllung und jeder Entleerung der Säule. DPOAE-Messungen/Kalibrierungen erfolgten immer erst dann, wenn die ICP-Sonde für eine Minute konstante Druckwerte ( $\pm 2$  mm Hg) registriert hatte.

Da in Vorversuchen aufgefallen war, dass DPOAE-Veränderungen vor allem bei ICP-Werten  $> 10$  mm Hg auftraten, dass ab 30 mm Hg vermehrt hypoxische Intervalle auftraten und dass die meisten Versuchstiere nicht mehr als zwei Versuchsdurchgänge tolerierten, wurden die Messungen für die einzelnen Druckintervalle in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: 15  $\rightarrow$  25  $\rightarrow$  20  $\rightarrow$  30  $\rightarrow$  35 mm Hg. Als Druckintervall wurde jeweils ein kompletter Messzyklus mit DPOAE-Pegelwerten vor, während und nach einer ICP-Erhöhung für alle gemessenen  $f_2$  definiert.

In **Versuch B** wurde bei jedem Tier nur zu Beginn des Versuches eine Kalibrierung der Sonde durchgeführt. DPOAE-Messungen wurden dann konstant bis zum Ende des Versuches aufgezeichnet. Im Rahmen eines Versuches wurden jeweils alle vordefinierten Druckstufen (siehe **Versuch A**) durchlaufen. Nach jeder Druckstufe erfolgte eine erneute Messung bei leerem Zylinder.

Auf Grund der in **Versuch A** aufgefallenen hohen Rauschpegel wurde **Versuch B** im schallarmen Raum durchgeführt.

#### 2.1.4 Weitere Messgrößen

Während der gesamten Versuche wurden laufend Puls [/min] und Blutsauerstoffsättigung [%] mittels eines Pulsoxymeters (Nonin, 8500AV) und der arterielle Blutdruck [mm Hg] mit dem eingangs erwähnten Druckaufnehmer registriert. Die Werte wurden über einen kombinierten Verstärker/AD-Wandler (Kent Scientific Corporation, Transducer-Pre-Amplifier) und eine Signalanschlussbox (Bedo Elektronik GmbH, SAE 16 SE) und PCI-Karte (AD Link, Messkarte PCI 9112) dem PC digitalisiert verfügbar gemacht.

Hirndruckwerte wurden kontinuierlich mittels der Parenchymsonde abgeleitet. Die Parenchymsonde war dabei mit einem Codman ICP-Express Monitor verbunden, dieser mit einem weiteren kombinierten AD-Wandler/Verstärker (Hugo Sachs Elektronik, TAM-A Plugsys Transducer Preamplifier Module Type 705/1), der die Werte über die gleiche

Signalanschlussbox einschleifte.

Alle digitalisierten Werte wurden über DasyLab (National Instruments Ireland Resources Ltd.) online graphisch dargestellt und gespeichert. Die gewonnenen Daten wurden in Access2000-Datensätze (Microsoft Office) konvertiert und mit Excel (Microsoft Office) ausgewertet.

### 2.1.5 Statistische Methoden

Grundsätzlich wurden keine OAE-Messwerte eingeschlossen, bei denen das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) 6 dB SPL unterschritt. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren instabile ICP-Werte. Als solche wurden ICP-Schwankungen von mehr als 2 mm Hg innerhalb einer Druckstufe definiert. Tiere bei denen die Sauerstoffsättigung unter 95% abfiel wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Für die weitere Auswertung wurden bei jedem Tier für jede Einzelfrequenz  $f_2$  Mittelwerte der DPOAE-Pegel bestimmt. Diese wurden jeweils für alle Einzelpegelwerte bei einer Eingangsfrequenz  $f_2$  mit erhöhtem ICP (Mittelwert  $MW_{ICP}$  und Standardabweichung  $SD_{ICP}$ ), für alle Einzelpegelwerte vor und alle Einzelpegelwerte nach ICP-Erhöhung ( $MW_{präICP}/MW_{postICP}$  und  $SD_{präICP}/SD_{postICP}$ ) und für alle Einzelpegelwerte ohne Druckerhöhung zusammen ( $MW_{baseline}$  und  $SD_{baseline}$ ) bestimmt. Als Einzelfrequenzmessung wurde die Summe der DPOAE-Pegel-Einzelmessungen bei einer Druckstufe für eine Frequenz  $f_2$  definiert

DPOAE-Veränderungen wurden dann als signifikant definiert, wenn sie größer als zwei Standardabweichungen des Baseline-Wertes waren ( $|MW_{ICP} - MW_{baseline}| > 2 SD_{baseline}$ ).

Tiere bei denen bis zu letalen ICP-Werten keine signifikanten DPOAE-Veränderungen auftraten, wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Wir vermuten, dass in diesen Fällen keine Weiterleitung des ICP zum Innenohr stattfand.

Weiter wurde die Veränderungen der Pegel der Eingangsfrequenzen  $L_1$  und  $L_2$  bei Erhöhung des ICPs für jede Einzelfrequenzmessung ( $\Delta L_{1/2} = L_{1/2ICP} - L_{1/2baseline}$ ) einzeln bestimmt. Für jede Eingangsfrequenz  $f_2$  und jeden Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  wurde daraufhin ein Überprüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Resultierte hier ein  $p > 0,05$  wurde zweiseitiger T-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. War  $p < 0,05$  wurde auf Grund anzunehmender fehlender Normalverteilung eine Signifikanzanalyse mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Sigma Stat 3.5;  $\alpha = 0,05$ ) durchgeführt.

### 2.1.5.1 Versuch A

Als Ausschlusskriterium wurde hier zusätzlich ein fehlendes Zurückkehren der DPOAE-Pegel zu ihren Ausgangswerten definiert. Wenn die Post-ICP-DPOAE-Pegel sich um mehr als das doppelte der Standardabweichung gegenüber den Baseline-DPOAE-Pegeln verändert hatten ( $|MW_{Post-ICP} - MW_{baseline}| > 2 SD_{baseline}$ ), wurden die DPOAE-Pegel in dieser Druckstufe für die jeweilige Frequenz verworfen („Stabilitätskriterium“).

Nach der Vorauswertung wurde ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Sigma Stat 3.5;  $\alpha = 0,05$ ) durchgeführt. Hierbei wurden jeweils die Baseline-Pegel ( $MW_{präICP}$ ) mit den DPOAE-Pegeln bei erhöhtem ICP ( $MW_{ICP}$ ) für alle Einzelfrequenzmessungen verglichen. Hierbei wurden in einem ersten Schritt die DPOAE-Pegel für alle einzelnen Druckstufen mit den Baseline-Pegeln verglichen.

Da sich hier keine signifikante Veränderungen zeigen ließen, wurden in einem zweiten Schritt alle bei erhöhtem ICP erhobenen Daten zusammengefasst und mit den Baselinepegeln verglichen. In weiteren Schritten wurden alle Pegel der Einzelfrequenzmessungen bei ICP-Werten = 18, 22 und 24 mm Hg mit den Baselinepegeln verglichen. Außerdem wurden alle Pegel der Einzelfrequenzmessungen bei ICP-Werten < 20 mmHg und alle Pegel der Einzelfrequenzmessungen bei ICP-Werten > 20 mmHg mit den Baselinepegeln verglichen. Die Mittelwerte der Veränderungen wurden als Balkengraph dargestellt.

### 2.1.5.2 Versuch B

In früheren Untersuchungen (Rebillard and Lavigne-Rebillard 1992; Rebillard, Klis et al. 1993; Mom, Avan et al. 1997; Mom, Avan et al. 1999; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2008; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2010) konnte gezeigt werden, dass auch Hypoxie zu veränderten DPOAE-Pegeln führen kann. Ähnliche DPOAE-Pegelveränderungen konnten in **Versuch A** beobachtet werden. In Versuch B wurde daher der Versuch unternommen diese Veränderungen statistisch fassbar und klar von ICP-induzierten Veränderungen differenzierbar zu machen. Zu diesem Zweck wurden weitere Kriterien eingeführt, so dass Pegeländerungen entweder einem ICP- (**Muster 1**) oder Hypoxie-induzierten Muster (**Muster 2**) zugeordnet werden konnten.

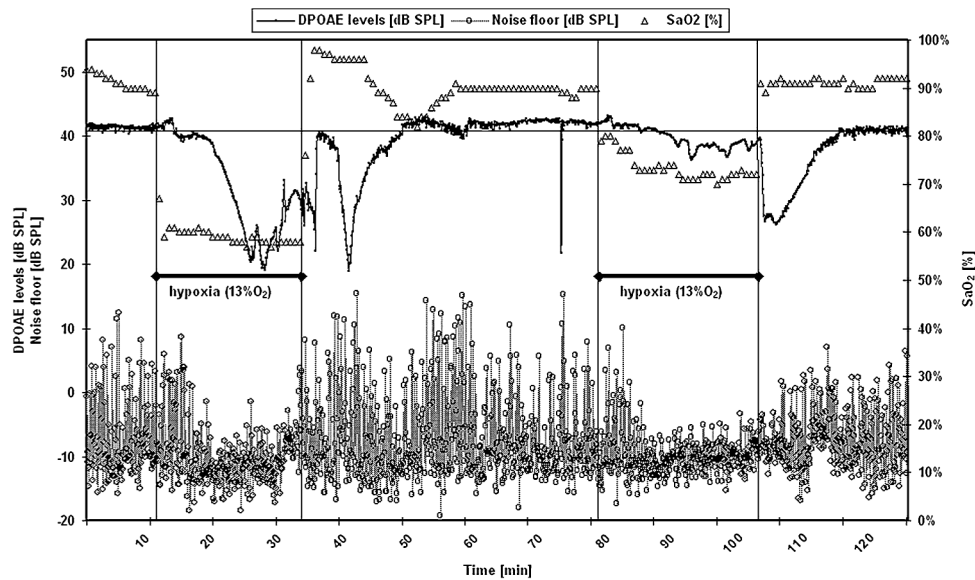
Da die ICP-induzierten DPOAE-Veränderungen durch einen rein mechanischen Prozess bedingt sind (siehe unten), ist in diesen Fällen von einer beinahe sofortigen Normalisierung

der DPOAE-Werte auszugehen. War  $MW_{\text{postICP}}$  in einer Einzelfrequenzmessung um mehr als zwei Standardabweichungen kleiner als  $MW_{\text{präICP}}$ , wurde das entsprechende Intervall nicht dem **Muster 1** zugeordnet. In einem zweiten Schritt wurde dann untersucht, ob die Veränderungen in das Muster einer Hypoxie-induzierten Prozesses passten. Hierfür wurde ein zweiter Mittelwert ( $MW_{\text{postICP2}}$ ) 10 Minuten nach Beendigung der ICP-Erhöhung bestimmt. War dieser im Bereich von höchstens zwei Standardabweichungen von  $MW_{\text{präICP}}$  angesiedelt, wurde das entsprechende Intervall **Muster 2** zugeordnet. Andernfalls wurde es aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei den entsprechenden Intervallen gingen wir von einer unspezifischen Destabilisierung aus.

Beide oben beschriebenen Prozesse zeigen zusätzlich einen charakteristischen zeitlichen Verlauf. Alle eingeschlossenen Intervalle wurden daher zusätzlich auf diese untersucht.

Bei ICP-induzierten Veränderungen (**Muster 1**) beobachtet man charakteristischerweise 8-30 s nach ICP-Erhöhung Abfälle der DPOAE-Pegel im Bereich der Resonanzfrequenz des Mittellohres um 1,2 kHz. Ebenso schnell erreichen die DPOAE-Pegel wieder ihr Ausgangsniveau, nachdem der ICP wieder auf den Ausgangswert abgesenkt worden ist. Der Betrag der Veränderung bleibt hier über den gesamten Bereich mit erhöhtem ICP stabil (Buki, Chomicki et al. 2000; de Kleine, Wit et al. 2000; Buki, de Kleine et al. 2002).

Im Gegensatz hierzu treten bei Hypoxie-induzierten Veränderungen (**Muster 2**) Pegeländerungen in allen Frequenzen auf. Diese unterliegen starken Schwankungen und dauern für etwa 5-10 Minuten nach Beendigung des hypoxischen Zustandes an. Außerdem zeigt sich nach initialer Erholung der Pegel ein weiterer Abfall mit darauf folgender vollständiger Rückkehr zu den Ausgangswerten (Rebillard and Lavigne-Rebillard 1992; Rebillard, Klis et al. 1993; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2008; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2010). Beispielhaft sind in **Abb.14** zwei hypoxische Intervalle mit der darauf folgenden Erholung der DPOAE-Pegel aufgetragen.



**Abb.14** DPOAE-Pegelschwankungen während und nach der Induktion von Hypoxie beim Meerschweinchen (Olzowy, von Gleichenstein et al. 2009)

Bei den **Muster 1** zugeordneten Intervallen wurde analog zum **Versuch A** die Baseline-Werte ( $MW_{präICP}$ ) mit den DPOAE-Werten bei erhöhtem ICP ( $MW_{ICP}$ ) für alle Einzelfrequenzmessungen mittels eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Sigma Stat 3.5;  $\alpha = 0,05$ ) verglichen.

Bei den **Muster 2** zugeordneten Intervallen wurde auf Grund der durch Hypoxie-bedingten großen Standardabweichungen lediglich eine deskriptive Statistik für alle Einzelfrequenzmessungen durchgeführt. Hier wurden für sämtliche Einzelfrequenzmessungen mit konstantem ICP Mittelwerte ( $MW_{präICP}$ ,  $MW_{ICP}$  und  $MW_{postICP}$ ) und Standardabweichungen ( $SD_{präICP}$ ,  $SD_{ICP}$  und  $SD_{postICP}$ ) bestimmt. Weiter wurden Mittelwert ( $MW_{\Delta DP}$ ) der Veränderungen bei Druckerhöhung errechnet.

## 2.2 Experimente am Menschen

### 2.2.1 Versuchsgruppen

In einem zweiten Studienarm wurden die DPOAE-Veränderungen bei Patienten mit zum Messzeitpunkt bereits vorhandener invasiver Hirndruckmessung evaluiert.

Eingeschlossen wurden dabei sowohl intensivmedizinische Patienten der neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen des Klinikum Großhadern als auch Pseudotumor-cerebri-Patienten der neurologischen Poliklinik des Klinikum Großhadern und der neurologischen Poliklinik der Medizinischen Klinik der Innenstadt der LMU. Den Untersuchungen wurde von der zuständigen Ethikkommission die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt (Projekt-Nr. 016-08).

## **2.2.2 Vorgehen an klinischen Probanden**

Vor Beginn der Messung wurde mittels Otoskop die Unversehrtheit der Membrana tympanica kontrolliert, sowie vorhandenes Cerumen mit der stumpfen Kürette entfernt.

Zusätzlich wurde vor jeder DPOAE-Messung ein Tympanogramm durchgeführt. Patienten mit einem Unterdruck von mehr als 100 daPa wurden für diese Messreihe ausgeschlossen.

Für die DPOAE-Messung standen mehrere verschieden große (Durchmesser = 10-20mm) Einmalohroliven aus Schaumstoff (Etymotic Research Inc., Elk Grove Village) zur Verfügung, die auf die eigentliche Sonde (Etymotic Research Inc., ER10C Probe) aufsteckbar waren.

Bei Aufnahme in die Studie wurde die Aufnahmediagnose des Patienten auf einem Datenblatt (siehe Anlage) dokumentiert. Bei jeder Messung wurden der aufgezeichnete Hirndruck und die Einnahme von ototoxischen Pharmaka dokumentiert.

### **2.2.2.1 Pseudotumor-cerebri-Patienten**

Vor Beginn der Messungen erhielten die Patienten eine schriftliche Patienteninformation, Datenschutzerklärung, Einwilligungserklärung und eine mündliche Beratung durch einen Arzt der neurologischen Klinik.

Vor Einschluss in die Studie wurde bei allen Patienten ein Tonschwellenaudiogramm und ein Tympanogramm in der angeschlossenen Audiometrie der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern oder Innenstadt (Pettenkoferstraße) durchgeführt. Patienten mit einer Innenohrschwerhörigkeit von mehr als 30 dB SPL wurden ausgeschlossen. DPOAE-Messungen (Messprotokoll: siehe



Kapitel 2.2.2) wurden jeweils vor und nach einer therapeutisch ohnehin notwendigen Liquorpunktion in ruhigen Untersuchungsräumen an beiden Ohren durchgeführt. Hirndruckwerte wurden vor und nach dem therapeutischen Ablassen von Liquor über ein an die Punktionsnadel angeschlossenes Manometer registriert.

### **2.2.2.2 intensivmedizinische Patienten**

Soweit möglich erhielten Angehörige beziehungsweise Betreuer der nichteinwilligungsfähigen Patienten vor den ersten Messungen eine schriftliche Information zur Untersuchung, eine Kenntnisnahmeerklärung sowie eine mündliche Beratung durch den behandelnden Stationsarzt.

DPOAE-Messungen (Messprotokoll: siehe **Kapitel 2.2.3**) wurden nach Möglichkeit an aufeinander folgenden Tagen direkt am Bett der Patienten unter normalen intensivmedizinischen Bedingungen durchgeführt. Auf Grund des engen, durch die klinische Patientenbetreuung vorgegebenen, zeitlichen Rahmens in dem Messungen durchgeführt werden konnten, wurden bei jedem Patienten die DPOAE-Messreihen nur an einem Ohr durchgeführt. Beim jeweils ersten Versuchsdurchlauf für jeden Probanden wurden DPOAEs an beiden Ohren registriert. Bei allen weiteren Versuchsläufen wurden DPOAEs jeweils nur noch am besseren Ohr gemessen. Als besseres Ohr wurde das Ohr mit den durchschnittlich größeren DPOAE-Pegeln über alle Eingangsfrequenzen ( $L_{DP\text{ alle}} = L_{DP\ 750\text{Hz}} + L_{DP\ 1000\text{Hz}} + \dots L_{DP\ n\text{ Hz}}$ ) definiert.

Die Messreihe war bei Verlegung des Patienten von der behandelnden Intensivstation beziehungsweise nach Entfernung der ICP-Messsonde beendet. Danach wurden alle Daten irreversibel pseudonymisiert.

Die teilnehmenden Patienten mussten für die Versuche weder umgelagert werden, noch wurden akustische Alarmer deaktiviert.

### **2.2.3 DPOAE-Messparameter**

Als Verhältnis  $f_1/f_2$  wurde 1,2 gewählt. Bei den Messungen wurden die Eingangsfrequenzen  $f_2 = 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000\text{ Hz}$  genutzt. Alle Frequenzen wurden zur Ermittlung idealer Messparameter mit verschiedenen Paarungen von Eingangslautstärken ( $L_1/L_2$ )

durchgeführt. Die Verhältnisse der Eingangspegel zueinander wurden entsprechend der Formel für die Pegelschere beim Menschen  $0,4 \cdot L_2 + 41 \text{ dB SPL} = L_1$  (Kummer, Janssen et al. 2000) gewählt. Entsprechend wurden die folgenden Paarungen gewählt: 40/57, 50/61, 60/65, 70/70 dB SPL. Ein Messpunkt wurde jeweils über sechs Sekunden gemessen (time averaging). Im Laufe jedes Versuchsdurchlaufes wurde jede der Frequenz- und Eingangspegelkombinationen fünf Mal gemessen.

## 2.2.4 Statistische Methoden

Grundsätzlich wurden keine Messwerte eingeschlossen, bei denen das Signal-Rausch-Verhältnis 6 dB SPL unterschritt. Kam es im Laufe der DPOAE-Messung zu ICP-Schwankungen von mehr als 2 mm Hg, so wurde das entsprechende Messintervall aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Fiel bei Patienten die Sauerstoffsättigung während der Messungen unter 95 % ab, so wurde das entsprechende Messintervall ebenfalls verworfen. Weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Auswertung war ein gipfelbildendes Tympanogramm vom Typ A nach Jerger (Mrowinski 2006).

Für die weitere Auswertung wurden bei jedem Probanden für jede Einzelfrequenz  $f_2$  mit dem zugehörigen Eingangspegelpaar  $L_1/L_2$  Mittelwerte der DPOAE-Pegel aus den fünf Einzelmessungen ermittelt. Diese wurden jeweils für einen Messlauf an einem Tag registriert. Die zugehörigen ICP-Werte zum Messzeitpunkt wurden dokumentiert.

Messintervalle mit einer Standardabweichung  $> 2,5 \text{ dB}$  wurden daraufhin aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Alle bisher genannten Kriterien wurden als allgemeine Stabilitätskriterien definiert.

In der folgenden Auswertung wurden jeweils nur Messungen mit gleichem Eingangsfrequenz- ( $f_2$ ) und Eingangspegelpaar ( $L_2$ ) verglichen. Für die Auswertung wurde für jeden Probanden die Differenz zwischen dem DPOAE-Pegel bei dem für diesen Probanden niedrigsten ICP-Wert ( $L_{DP \text{ Pmin}}$ ) und im Verlauf bei höheren ICP-Werten gemessenen DPOAE-Pegeln ( $L_{DP \text{ Pmax}}$ ) bestimmt (DPOAE-Pegeldifferenz  $\Delta L_{DP} = L_{DP \text{ Pmax}} - L_{DP \text{ Pmin}}$ ). Bei mehr als zwei bei einem Patienten durchgeführten Messungen existierten also auch mehrere verschiedene  $L_{DP \text{ Pmax}}$ .

Für das Verhältnis von  $L_{DP \text{ Pmin}}$  zu  $L_{DP \text{ Pmax}}$  wurden weitere Kriterien festgelegt: Der Abstand des niedrigsten ICP-Werts vom höheren ICP-Wert sollte einen spezifischen Wert  $\Delta_{ICPmin}$  nicht unterschreiten. Weiterhin musste der ICP bei  $L_{DP \text{ Pmax}}$  größer als ein spezifischer Grenzwert

ICP<sub>Grenz</sub> sein, während er bei L<sub>DP Pmin</sub> kleiner als ICP<sub>Grenz</sub> sein musste.

Die Grenzwerte wurden wie folgt festgelegt: für **Auswertung 1** betrug  $\Delta_{ICPmin}$  10 mmHg und der ICP bei L<sub>DP Pmax</sub> musste größer als 15 mmHg sein.

Für **Auswertung 2** betrug  $\Delta_{ICPmin}$  5 mmHg und der ICP bei L<sub>DP Pmax</sub> musste größer als 10 mmHg sein.

Aus den so selektierten DPOAE-Pegeldifferenzen  $\Delta_{DP}$  wurden Mittelwerte errechnet, wenn mindestens drei Pegel pro Eingangsfrequenz- ( $f_2$ ) und Eingangspegelpaar ( $L_2$ ) die oben genannten Kriterien erfüllten. Auf Grund der geringen Zahl an Einzelwerten wurde auf eine Korrelationsanalyse verzichtet.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Tierexperimentelle Versuchsreihen

Die Ergebnisse der tiermedizinischen Versuchsreihen sind bereits unter dem Titel „Diagnostic potential of distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in non-invasive assessment of elevated intracranial pressure – different patterns of DPOAE alterations in the guinea pig“ bei ISRN Anaesthesiology veröffentlicht.

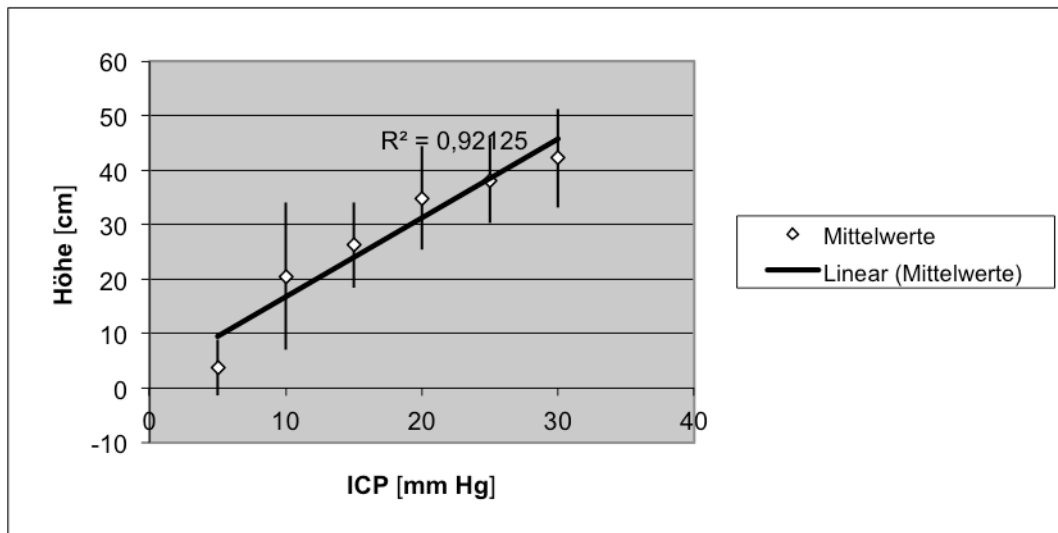
#### 3.1.1 Vitalparameter

Im Verlauf sämtlicher ausgewerteter Versuchsintervalle wurde kontinuierlich die Blutsauerstoffsättigung aller Tiere, wie oben beschrieben, bestimmt. Abfälle unter 80% traten in keinem der eingeschlossenen Intervalle auf.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) blieb im Verlauf aller Versuche stabil bei Werten von 48.76 +/- 6.89 mm Hg (64.85 +/- 9.16 hPa) für Versuch A beziehungsweise von 49.68 +/- 4.39 mm Hg (66.07 +/- 5.84 hPa) für Versuch B. Die Werte entsprechen damit den bei anästhesierten Meerschweinchen zu erwartenden Werten (Brown, Thorne et al. 1989). Es traten keinerlei mit ICP-Erhöhungen assoziierten Schwankungen auf.

Die Körpertemperatur lag über die ganze Versuchszeit mit einer Toleranzbreite von 0,1°C bei 38°C im physiologischen Bereich. Eine Reaktion auf Schmerzreize trat zu keinem Zeitpunkt auf.

Zum Erreichen der vordefinierten ICP-Werte 15, 20, 25 und 30 mm Hg (= 20.0, 26.6, 33.3, 39.9 und 46.6 hPa) wurden Wasserhöhen von 20.56 +/- 13.50, 26.26 +/- 7.83, 34.88 +/- 9.45, 38.13 +/- 7.92 und 42.20 +/- 9.07 cm benötigt (**Abb.15**).



**Abb.15** Im Diagramm ist die Wasserhöhe im Zylinder [cm] gegen den ICP [mmHg] aufgetragen. Eine lineare Regressionskurve und der Korrelationskoeffizient R sind eingefügt

### 3.1.2 Versuch A

In die finale Auswertung wurden dreizehn Tiere mit einem Körpergewicht von 280 bis 340 g eingeschlossen. Insgesamt zeigten sich bei sechs Tieren während 12 Intervallen mit erhöhtem ICP signifikante Veränderungen bei mindestens einer Frequenz. Bei sieben der Tiere (53,8 %) konnten keinerlei Veränderungen festgestellt werden.

#### 3.1.2.1 DPOAE-Messwerte

Die sieben Tiere bei denen im Verlauf des gesamten Versuches keine Änderungen auftraten wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei den Tieren ( $n = 2$ ), bei denen bei der Druckstufe 35 mm Hg Messungen durchgeführt werden konnten, kam es zum Auftreten von Sauerstoffsättigungsabfällen (insgesamt 8 Einzelfrequenzmessungen). 12 weitere Einzelfrequenzmessungen (= Summe der DPOAE-Pegel-Einzelmessungen bei einer Druckstufe für eine Frequenz  $f_2$ ) wurden ausgeschlossen, weil sie das Stabilitätskriterium ( $|MW_{post-ICP} - MW_{baseline}| < 2 SD_{baseline}$ ) nicht erfüllten. Bei 6 Einzelfrequenzmessungen war der Signalrauschabstand bei allen Einzelmessungen kleiner als 6 dB. Bei jeweils vier Tieren wurden die Messungen bei 20, 30 und 35 mm Hg auf Grund des zu diesem Zeitpunkt bereits

abfallenden Allgemeinzustandes des Tieres nicht durchgeführt (insgesamt 48 Einzelfrequenzmessungen). Somit wurden noch 46 Einzelfrequenzmessungen bei 12 Druckintervallen bei 6 Meerschweinchen in die finale Auswertung eingeschlossen

Das Grundrauschen (NF) während der Messungen betrug bei 4 kHz -10.0 +/- 8.1 dB SPL, bei 8 kHz -3.3 +/- 7.8 dB SPL, bei 12 kHz 0.7 +/- 7.0 dB SPL und bei 16 kHz -11.8 +/- 4.8 dB SPL [MW +/- SD].

Traten Veränderungen auf, so waren diese frühestens bei einem ICP von 20 mm Hg messbar. Die Veränderungen betrugen - 9.4 bis + 4.7 dB SPL. Während der einzelnen Intervalle mit konstantem ICP betrug die Standardabweichungen 0.1 bis 2.3 dB SPL. Die gemessenen Veränderungen sind in **Tab.1** dargestellt.

Obwohl sich in allen Frequenzen Pegeländerungen nachweisen ließen, ergab die statistische Auswertung mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test lediglich für  $f_2 = 4$  kHz bei Zusammenfassung der DPOAE-Werte für alle Druckstufen eine signifikante Veränderung ( $p = 0,019$ ) bei einer allerdings sehr niedrigen Power von 0,668 für  $\alpha = 0,05$ . Die Einzelauswertungen für die einzelnen Druckstufen ergaben keine signifikanten Veränderungen.

$f_2$ [kHz]	4	8	12	16
MW <sub>ADP</sub>	-1,4*	-1,3	-0,5	-0,9
Bereich <sub>ADP</sub>	-3,9 - +0,1	-9,4 - +4,2	-5,6 - +4,7	-5,1 - +3,8
Bereich <sub>SDICP</sub>	0,3 - 2,3	0,1 - 2,1	0,2 - 1,5	0,3 - 1,4
Einzelfrequenzmessungen	10	8	12	16

**Tab.1** mittlere DPOAE-Pegeländerungen (MW<sub>ADP</sub>), Bereich der Pegeländerung (Bereich<sub>ADP</sub>), Bereich der Standardabweichung der DPOAE-Pegel bei Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP (Bereich<sub>SDICP</sub>) und Anzahl der Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz  $f_2$ . MW<sub>ADP</sub>, Bereich<sub>ADP</sub> und Bereich<sub>SDICP</sub> sind in dB SPL angegeben; signifikante Veränderungen sind mit Sternchen (\*) markiert

### 3.1.3 Versuch B

Die für diese Versuchsreihe hinsichtlich ICP-Schritten und DPOAE-Reizparadigmen ausgewählten Parameter waren auf Grund von Vorversuchen ausgewählt worden. Hier hatte sich ein Hirndruck von 18 mm Hg als unterer Grenzwert, ab dem Veränderungen der DPOAE-Pegel nachweisbar waren, als sinnvoll erwiesen. Veränderungen bei kleineren ICP-Werten wurden daher nicht mehr untersucht. 25 mm Hg wurden als oberer Grenzwert gewählt, da höhere Werte in der Regel zu rapiden Abfällen der  $O_2$ -Sättigung und darauf folgend zum Tod des Versuchstieres führten.

Da bei 4 kHz in **Versuch A** kaum Veränderungen der DPOAE-Pegel nachgewiesen werden konnten, wurde zusätzlich bei  $f_2 = 2$  kHz gemessen. Frequenzen ( $f_2$ ) die kleiner als 2 kHz waren verschwanden regelmäßig im Grundrauschen und wurden daher nicht aufgezeichnet.

In die Auswertung wurden zehn Tiere ( $n = 10$ ) mit einem Körpergewicht von 350 bis 520g eingeschlossen. Hiervon wurden zwei Tiere bei denen im Verlauf des gesamten Versuches keine Änderungen auftraten, wie oben beschrieben, aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei insgesamt drei Tieren wurden die Messungen bei 22 beziehungsweise 24 mm Hg auf Grund des sich zu diesem Zeit bereits verschlechternden Allgemeinzustandes des Tieres nicht durchgeführt (insgesamt 15 Einzelfrequenzmessungen). 17 weitere Einzelfrequenzmessungen wurden ausgeschlossen, weil sie das Stabilitätskriterium ( $|MW_{postICP} - MW_{baseline}| < 2 SD_{baseline}$ ) nicht erfüllten. Bei 2 Einzelfrequenzmessungen war der Signalrauschabstand kleiner als 6 dB.

Insgesamt wurden bei den verbliebenen acht Tieren 86 Einzelfrequenzmessungen bei 18 Druckintervallen in die finale Auswertung eingeschlossen. Zwei klar unterscheidbare Muster konnten hierbei unterschieden werden.

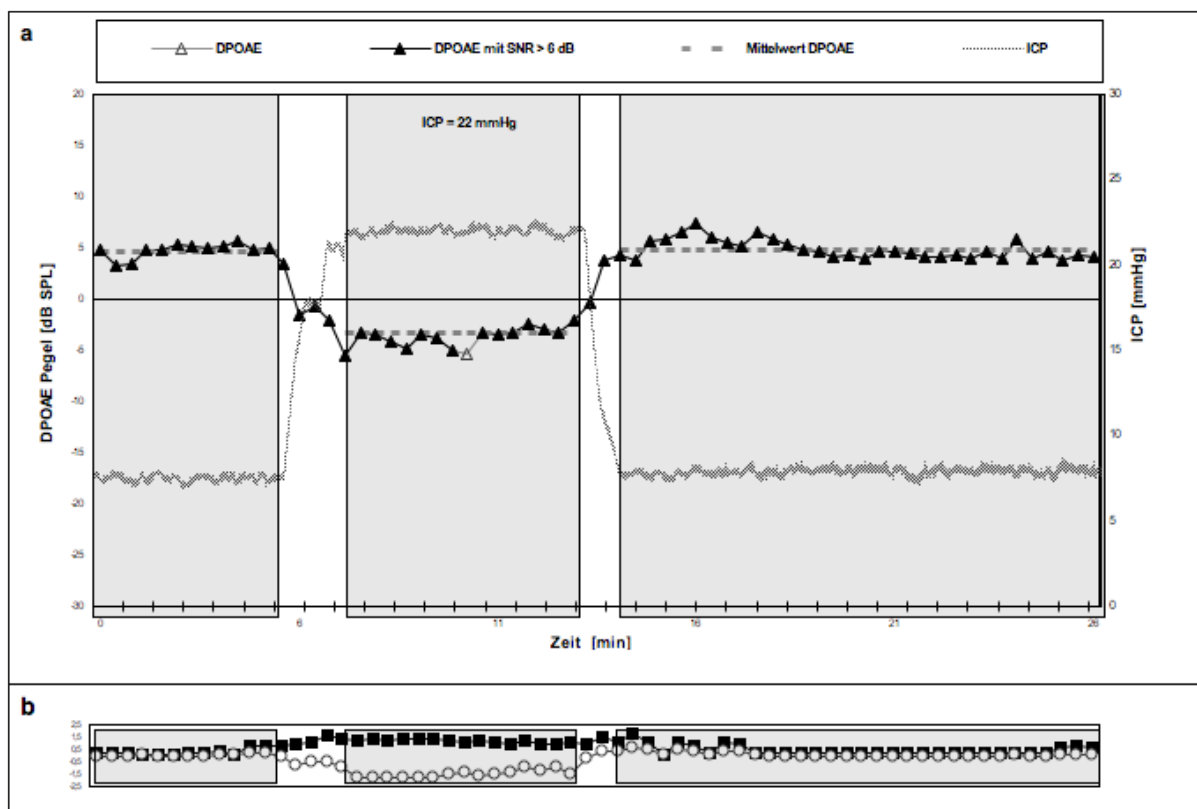
#### 3.1.3.1 Muster 1: ICP-induzierte Veränderungen

Bei 62 Einzelfrequenzmessungen wurde die maximale Veränderung direkt nach Erhöhung des ICP nachgewiesen. Die DPOAE-Pegel blieben dann im weiteren Verlauf stabil und normalisierten sich direkt nach Absenkung des ICPs auf Normalwerte. Eine typische Einzelfrequenzmessung ist in **Abb.16a** dargestellt. Mit solchen Pegelveränderungen gingen typischerweise kleinere Veränderungen der Pegel der Primärtöne  $f_1$  und  $f_2$  einher (**Abb.16b**). Ähnliche Veränderungen der Primärtonpegel traten bei einem Großteil der Intervalle auf. Die beschriebenen Änderungen traten betont bei den Eingangsfrequenzen  $f_2 = 2$  und 4 kHz auf

( $MW_{\Delta L} = 0,19 - 0,4 \text{ dB SPL}$ ). Bei Eingangsfrequenzen über 4 kHz waren praktisch keine Veränderungen nachweisbar ( $MW_{\Delta L} = 0,01 - 0,14 \text{ dB SPL}$ ; **Abb.17**). Signifikante Veränderungen konnten im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ( $\alpha = 0,05$ ) für keine Frequenz gezeigt werden. Die Veränderungen traten gleichermaßen bei Intervallen die **Muster 1**, als auch bei solchen, die **Muster 2** zugeordnet wurden, auf.

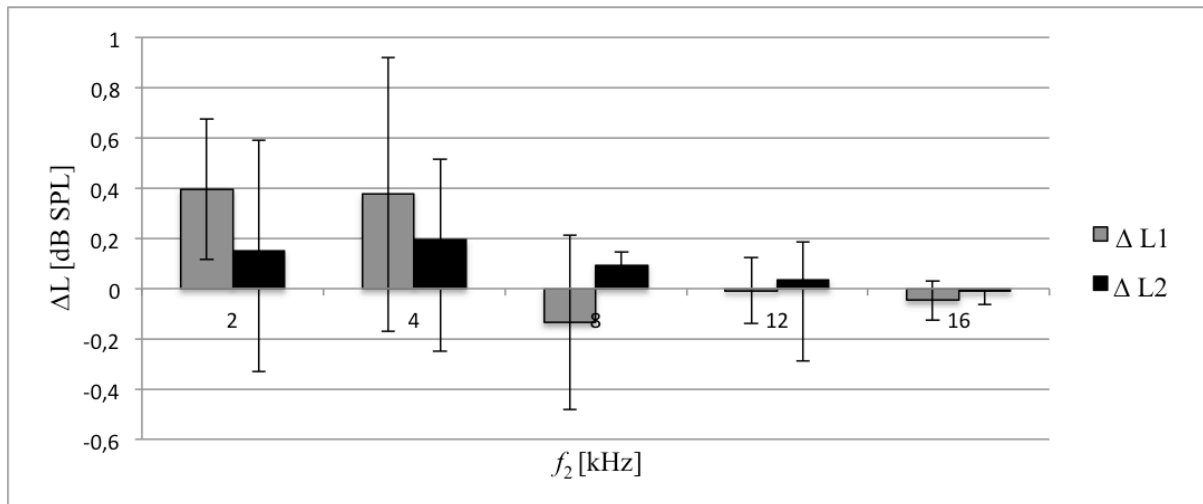
Die statische Auswertung mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ( $\alpha = 0,05$ ) ergab lediglich für  $f_2 = 2 \text{ kHz}$  beim Vergleich der Baselinewerte mit allen Werten bei erhöhtem ICP (ICP = 18 -25 mm Hg) eine signifikante Veränderung ( $p = 0,011$ ). Die Pegelveränderung lag hier im Bereich -8,05 bis +1,13 dB SPL, im Mittel betrug sie -3,17 dB SPL. **Abb.18** zeigt die Veränderungen für alle Frequenzen  $f_2$  graphisch, in **Tab.2** sind die zugehörigen numerischen Werte aufgetragen.

Die Standardabweichungen waren in dieser Gruppe konstant klein und überstiegen nie 2,5 dB. Es bestand kein signifikanter Unterschied der DPOAE-Pegelveränderungen für die verschiedenen Druckstufen, deswegen sind die Veränderungen für alle Druckstufen in der Tabelle gemeinsam aufgeführt.

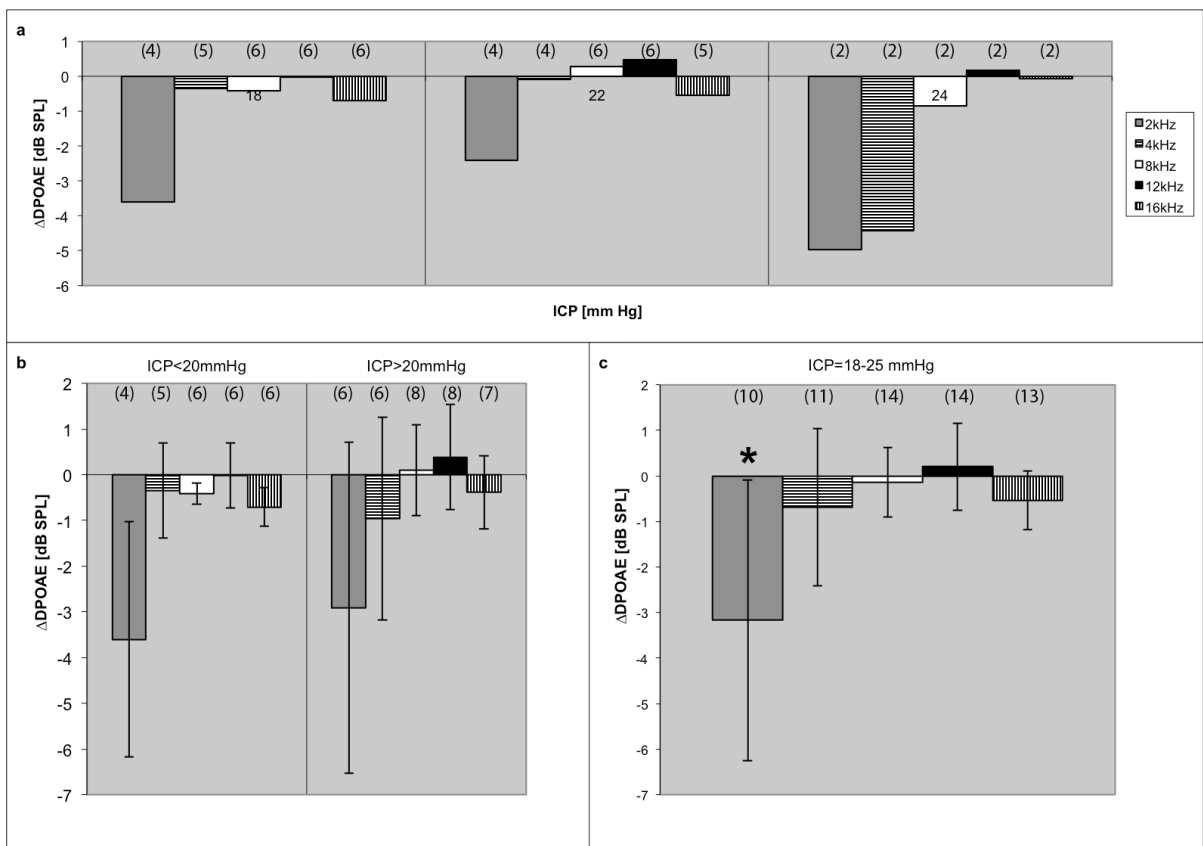


**Abb.16** Typische DPOAE-Veränderungen für **Muster 1** bei  $f_2 = 2 \text{ kHz}$  (a), b zeigt Veränderungen der Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  im Verlauf





**Abb.17** Mittelwerte der Abweichung der DPOAE-Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  nach Erhöhung des ICP für alle Druckstufen (18-25 mm Hg) und die dazugehörigen Standardabweichungen



**Abb.18** Mittelwerte der DPOAE-Pegeländerung für verschiedene ICP-Bereiche. Signifikante Änderungen sind mit Sternchen markiert. Über den Balken ist jeweils die Zahl der in die Auswertung eingeschlossenen Einzelfrequenzmessungen in Klammern dargestellt.

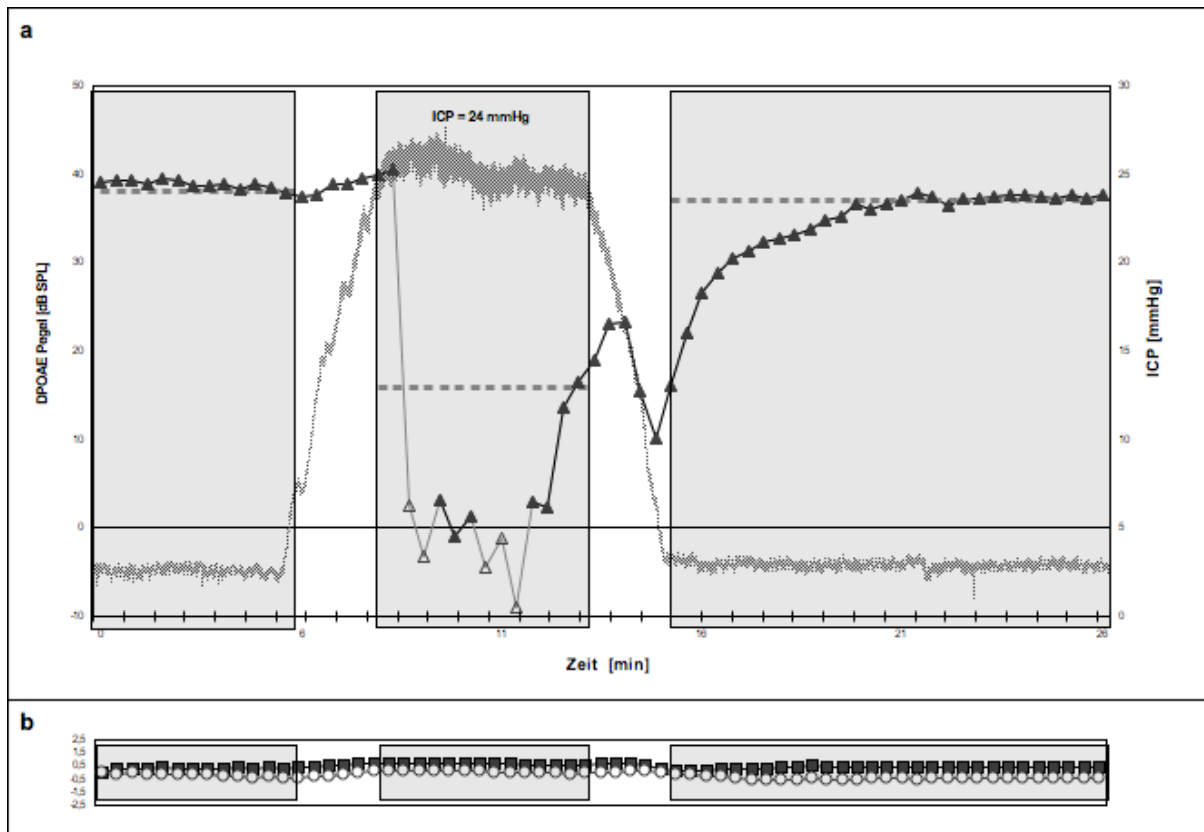
$f_2$	2	4	8	12	16
$MW_{\Delta DP}$	-3.2*	-0.7	-0.1	+0.2	-0.5
Bereich $_{\Delta DP}$	-8.1 - +1.1	-4.4 - +1.4	-1.3 - +1.3	-0.6 - +2.5	-1.6 - +0.6
Bereich $_{SDICP}$	0.8 - 1.7	0.4 - 2.1	0.3 - 0.7	0.4 - 1.3	0.2 - 1.1
Anzahl der Einzelfrequenzmessungen	10	11	14	14	13

**Tab.2** mittlere DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Bereich der Pegeländerung (Bereich $_{\Delta DP}$ ), Bereich der Standardabweichung der DPOAE-Pegel bei Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP (Bereich $_{SDICP}$ ) und Anzahl der Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz  $f_2$ .  $MW_{\Delta DP}$ , Bereich $_{\Delta DP}$  und Bereich $_{SDICP}$  sind in dB SPL angegeben; signifikante Veränderungen sind mit Sternchen (\*) markiert. Die Werte wurden für alle Druckstufen zusammengefasst (analog **Abb.18c**)

### 3.1.3.2 Muster 2: Hypoxie-induzierte Veränderungen

Die Intervalle, die Hypoxie-induzierten Veränderungen zugeordnet worden waren zeigten einen völlig anderen Verlauf. Dieser Gruppe konnten 24 Einzelfrequenzmessungen zugeordnet werden. Eine typische Einzelfrequenzmessung ist in **Abb.19a** dargestellt. Nach Anheben des ICP fällt ein leicht verzögerter rapider Abfall der DPOAE-Pegel auf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Destabilisierung der DPOAE-Pegel mit schwankenden Werten. Nach Entleeren der Drucksäule und dem dadurch entstehenden Absenken der ICP-Werte erholen sich die DPOAE-Werte nur langsam. Charakteristisch ist zudem das Auftreten eines weiteren Einbruchs der DPOAE-Pegel weit nachdem sich der ICP-Wert bereits wieder auf prä-ICP-Niveau stabilisiert hat. In **Tab.3** sind die zugehörigen numerischen Werte dargestellt.

Bei dieser Einzelfrequenzmessung zeigen sich keinerlei relevanten Schwankungen der Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  (siehe **Abb.19b**). Ähnliche Verläufe waren bei Eingangsfrequenzen  $f_2$  über 4 kHz typisch (siehe **Kapitel 3.1.3.1**).



**Abb.19** Typische DPOAE-Veränderungen für Muster 2 bei  $F_2 = 12\text{kHz}$  (a), (b) zeigt Veränderungen der Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  im Verlauf

$f_2$	2	4	8	12	16
$MW_{\Delta DP}$	-2,8	-7,7	-9,8	-11,5	-12,4
Bereich $_{\Delta DP}$	-1,5 - -4,0	-2,0 - -13,5	-3,7 - -14,3	-5,3 - -22,2	-4,4 - -21,4
Bereich $_{SDICP}$	3,8 – 7,4	3,7 – 12,8	3,0 – 10,2	7,3 – 17,5	5,3 – 13,6
Einzelfrequenzmessungen	4	5	5	5	5

**Tab.3** mittlere DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Bereich der Pegeländerung (Bereich $_{\Delta DP}$ ), Bereich der Standardabweichung der DPOAE-Pegel bei Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP (Bereich  $_{SDICP}$ ) und Anzahl der

Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz  $f_2$ .  $MW_{\Delta DP}$ ,  $Bereich_{\Delta DP}$  und  $Bereich_{SDICP}$  sind in dB SPL angegeben

### **3.2 Klinische Versuchsreihe**

Die Messergebnisse wurden für intensivmedizinische Patienten und Pseudotumor-cerebri-Patienten getrennt ausgewertet.

#### **3.2.1 Intensivmedizinische Patienten**

##### **3.2.1.1 Klinische Charakteristika**

Bei fünfundzwanzig ( $n=25$ ) Patienten wurden DPOAE-Messungen durchgeführt. Zehn dieser Patienten mussten aus der finalen Auswertung ausgeschlossen werden. Bei fünf der ausgeschlossenen Patienten konnte bis zur Beendigung der Behandlung auf der Intensivstation nur ein Messdurchlauf erhoben werden, Vergleichswerte waren damit nicht zu erheben. Bei einem Patienten lag ein Hämatotympanon vor und bei vier Patienten waren in keiner der Testfrequenzen DPOAE-Pegel oberhalb des Grundrauschens (NF) ableitbar. Somit wurden fünfzehn ( $n=15$ ) Patienten in die weitere Auswertung eingeschlossen.

Aufnahmediagnose war bei acht Patienten (53 %) eine Subarachnoidalblutung und bei sieben Patienten (47 %) eine Intrazerebralblutung.

Bei insgesamt elf der Patienten (73 %) fand eine medikamentöse Therapie mit potentiell ototoxischen Substanzen statt (bei sieben Patienten 5-30 mg Furosemid/h; bei fünf 1-1,5 g Vancomycin/d; bei drei 3-4 g Erythromycin/d, bei einem 100mg ASS/d). Dreizehn Patienten (87 %) wurden während der Messungen maschinell beatmet. Davon wurden zwölf Patienten BIPAP(Biphasic Positive Airway Pressure)- und einer CPAP(Continuous Positive Air Pressure)- beatmet. Drei Patienten (13 %) atmeten spontan.

##### **3.2.1.2 Versuchsergebnisse**

Bei den verbliebenen fünfzehn Patienten wurden insgesamt 79 Messläufe registriert. Sechs dieser Messläufe mussten auf Grund eines tympanometrisch bestimmten Unterdrucks im Mittelohr (Tympanogramm Typ C nach Jerger) aus der Auswertung ausgeschlossen werden.

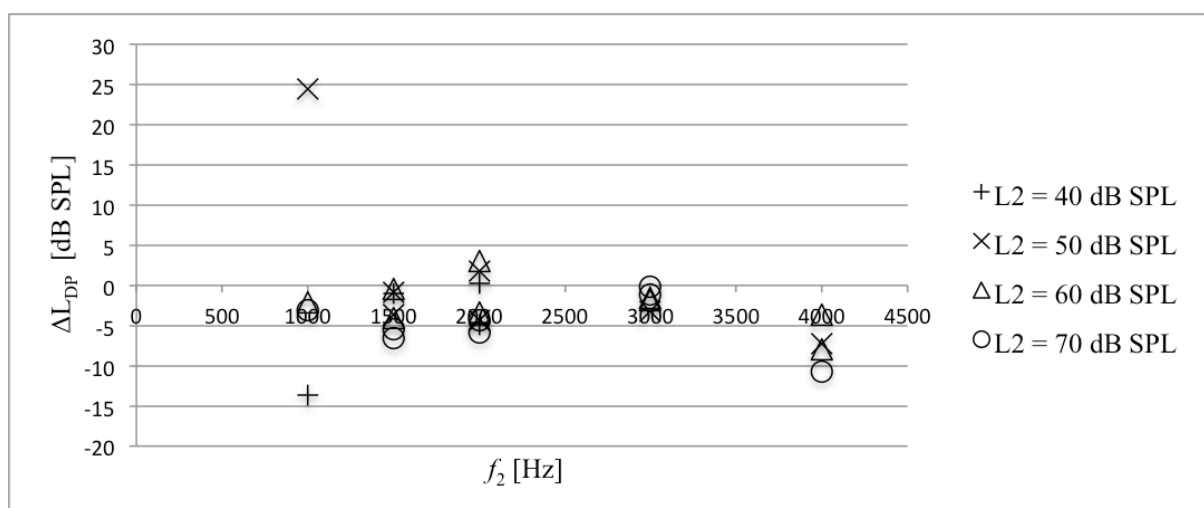
Bei einem Messlauf bei einem Patienten war das Tympanogramm nicht gipfelbildend (Typ B).

Im Rahmen der Messungen konnten ICP-Werte von bis zu 21 mm Hg registriert werden. Hierbei konnten ICP-Veränderung im Verlauf von bis zu 18 mm Hg beobachtet werden. Im Mittel kam es hier zu einer Veränderung von 3,7 (+/- 3,6) mm Hg von einem Messintervall zum nächsten. Generell nahm mit steigender  $f_2$  und  $L_2$  die Anzahl verwertbarer DPOAE-Einzelmessungen zu (**Tab.4**).

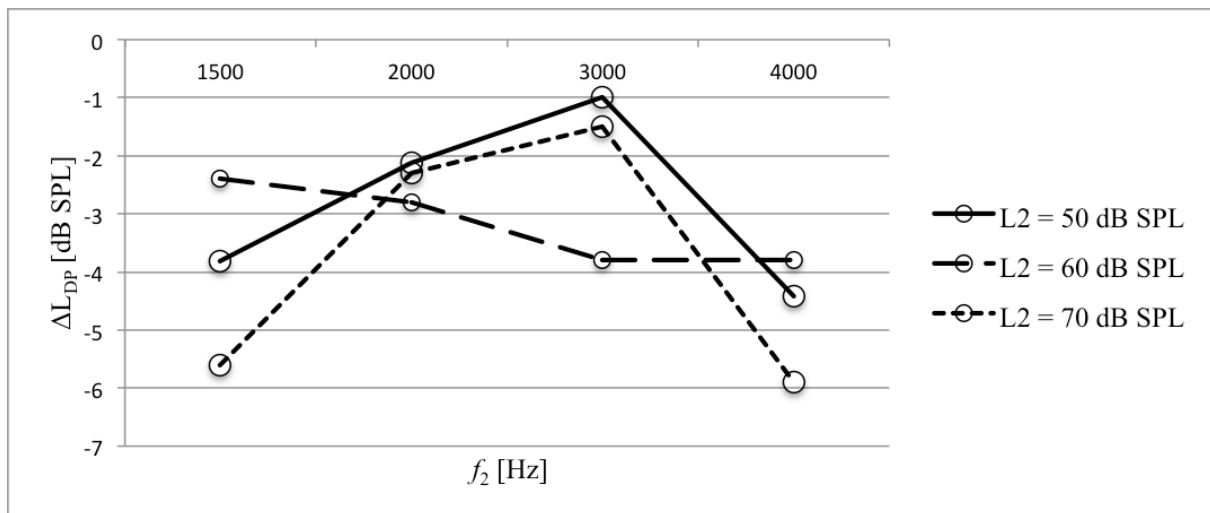
Auf Grund der geringen Zahl der für **Auswertung 1** nutzbaren Messpunkte sind diese lediglich als Einzelpunkte in **Abb.20** dargestellt.

Für alle Eingangsfrequenzen  $f_2$  und Eingangspegel  $L_2$  zeigte sich in **Auswertung 2** ein Änderung der Pegelmittelwerte  $MW_{\Delta DP}$  zwischen -1 (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 50$  dB SPL) und -5,9 dB SPL (bei  $f_2 = 4$  kHz und  $L_2 = 70$  dB SPL). Die Standardabweichungen der DPOAE-Pegeländerungen schwankten dabei zwischen 0,9 (bei  $f_2 = 1$  kHz und  $L_2 = 60$  dB SPL) und 8,4 dB SPL (bei  $f_2 = 4$  kHz und  $L_2 = 40$  dB SPL). In **Abb.21** sind die gemessenen Veränderungen graphisch aufgetragen. Die Ergebnisse für  $L_2 = 40$  dB SPL und für alle  $f_2 < 1,5$  kHz sind auf Grund der geringen Zahl an auswertbaren Messpunkten nicht in den Graphen eingetragen. In **Tab.5** sind beispielhaft die numerischen Werte für den Eingangspegel  $L_2 = 70$  dB SPL bei Auswertung nach den Kriterien der **Auswertung 2** dargestellt. Hier waren die stabilsten DPOAE-Pegelwerte nachweisbar.

Auf Grund der geringen Zahl an gültigen Einzelwerten wurde für beide Auswertungen auf die Durchführung einer Signifikanzanalyse verzichtet.



**Abb.20** Einzelwerte der DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 15 mm Hg (Auswertung nach den Kriterien der **Auswertung 1**)



**Abb.21** mittlere DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 10 mm Hg (Auswertung nach den Kriterien der **Auswertung 2**)

$F_2$ \ $L_2$	750	1000	1500	2000	3000	4000
40	1 (14,2%)	1 (21,7%)	9 (49,1%)	7 (35,4 %)	4 (32,5%)	8 (46,2%)
50	1 (22,3%)	4 (25,8%)	10 (51,7%)	9 (48,3%)	7 (46,9%)	12 (52,9%)
60	0 (18%)	4 (31,4%)	9 (59%)	13 (53,1%)	17 (64,3%)	16 (59,1%)
70	0 (16,8%)	3 (32,8%)	13 (63,8%)	11(62,6%)	14 (69,7%)	14 (74,9%)

**Tab.4** zeigt die Anzahl der für jede Frequenz  $f_2$  [Hz] und jeden Eingangspegel  $L_2$  [dB SPL] auswertbaren DPOAE-Einzelmessungen nach Ausschluss der Werte die die allgemeinen Stabilitätskriterien nicht erfüllten. Die Prozentsätze der DPOAE-Einzelmessungen mit einem Signal-Rausch-Abstand größer als 6 dB sind in Klammern angegeben

$f_2$	1000	1500	2000	3000	4000
$MW_{\Delta DP}$	- 4,1	-5,6	-2,3	-1,5	-5,9
$SD_{\Delta DP}$	—	2,8	5	3,3	5,4
Einzelfrequenzmessungen	2	5	8	8	5

**Tab.5** Mittelwert der DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Standardabweichung des  $MW_{\Delta DP}$  ( $SD_{\Delta DP}$ ) und Anzahl der auswertbaren Einzelfrequenzmessungen aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz  $f_2$  für  $L_2 = 70$  dB nach **Auswertung 2**.  $MW_{\Delta DP}$ ,  $SD_{\Delta DP}$

## 3.2.2 Pseudotumor-cerebri-Patienten

### 3.2.2.1 Klinische Charakteristika

Bei neun ( $n = 9$ ) Patienten wurden DPOAE-Messungen durchgeführt. Vier davon mussten aus der finalen Auswertung ausgeschlossen werden. Bei zwei dieser Patienten traten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keine behandlungsbedürftigen Pseudotumor-cerebri-Episoden auf, sodass nur ein Messlauf erhoben werden konnte. Vergleichswerte waren damit nicht zu erheben. Bei einem weiteren Patienten lag eine Schalleitungsschwerhörigkeit vor und bei einem Patienten waren in keiner der Testfrequenzen DPOAE-Pegel oberhalb des Grundrauschens (= NF) ableitbar. Somit wurden fünf ( $n = 5$ ) Patienten in die weitere Auswertung eingeschlossen. Lediglich bei einer Patientin fand eine medikamentöse Therapie mit einer potentiell ototoxischen Substanz statt. Hierbei handelte es sich um Azetazolamid. Bei allen Patienten war die Diagnose Pseudotumor cerebri bereits vor Studieneinschluss gestellt worden. Bei den Patienten wurde im Rahmen der Liquorpunktion durchschnittlich ein Volumen von 11,3 ml (4-20 ml) entnommen. Begleiterkrankungen waren bei keinem der Patienten zu erheben. Tonschwellenaudiometrie und Tympanogramm waren bei allen eingeschlossenen Patienten unauffällig.

### 3.2.2.2 Versuchsergebnisse

Bei den verbliebenen 5 Patienten wurden an insgesamt 7 Visiten DPOAE-Messungen registriert. Bei 2 Visiten wurden auf Patientenwunsch zur Zeitersparnis DPOAE-Messungen nur an einem Ohr durchgeführt. Damit verblieben 12 Messintervalle an 9 Ohren.

Auch hier konnten mit steigenden Eingangspegeln/-frequenzen generell mehr valide Messintervalle erhoben werden (**Tab.6**).

Der Eröffnungsdruck der Patienten reichte von 18 bis 29 mm Hg. Der intrakranielle Druck nach erfolgter Liquorpunktion schwankte zwischen 11 und 15 mm Hg. Es erfolgte somit eine mittlere Reduktion des ICP um 7 mm Hg (6-17 mm Hg).

Auf Grund der geringen Zahl der für **Auswertung 1** nutzbaren Messpunkte sind diese lediglich als Einzelpunkte in **Abb.22** dargestellt.

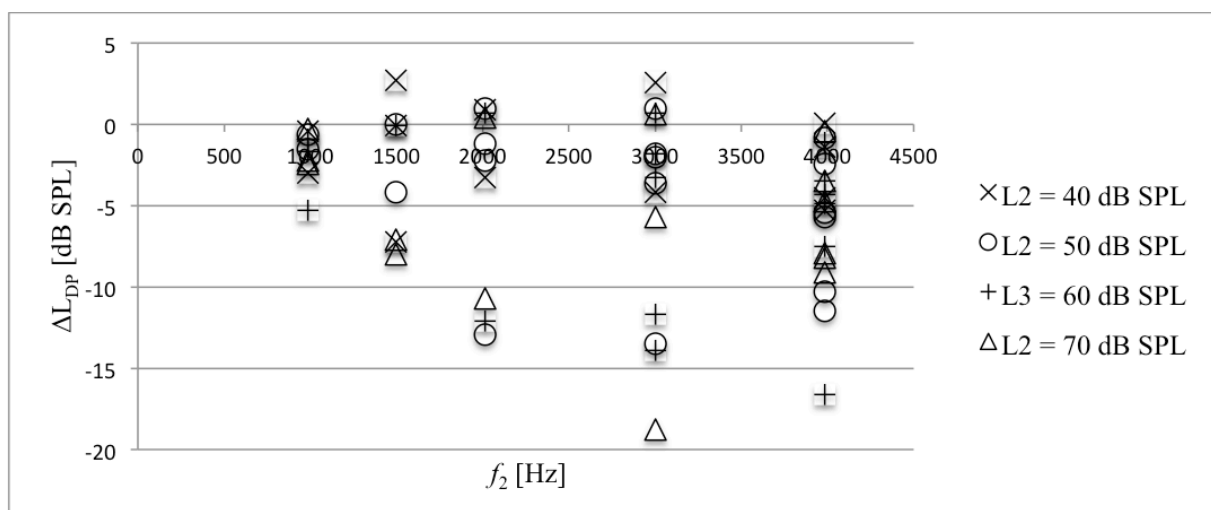
In **Auswertung 2** schwankten die Veränderungen der Pegelmittelwerte  $MW_{\Delta DP}$  zwischen

+3,1 (bei  $f_2 = 4$  kHz und  $L_2 = 40$  dB SPL) und -6,7 dB SPL (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 60$  dB SPL). Die Standardabweichungen der DPOAE-Pegeländerungen schwankten dabei zwischen 0,9 (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 70$  dB SPL) und 13,1 dB SPL (bei  $f_2 = 4$  kHz und  $L_2 = 40$  dB SPL). In **Abb.23** sind die gemessenen Veränderungen graphisch aufgetragen. Die Ergebnisse für alle  $f_2 < 1$  kHz sind auf Grund der geringen Zahl an auswertbaren Messpunkten nicht in den Graphen eingetragen. In **Tab.7** sind beispielhaft die numerischen Werte für den Eingangspegel  $L_2 = 70$  dB SPL bei Auswertung nach den Kriterien der **Auswertung 2** dargestellt. Hier waren die stabilsten DPOAE-Pegelwerte nachweisbar.

Auf Grund der geringen Zahl an gültigen Einzelwerten wurde für beide Auswertungen auf die Durchführung einer Signifikanzanalyse verzichtet.

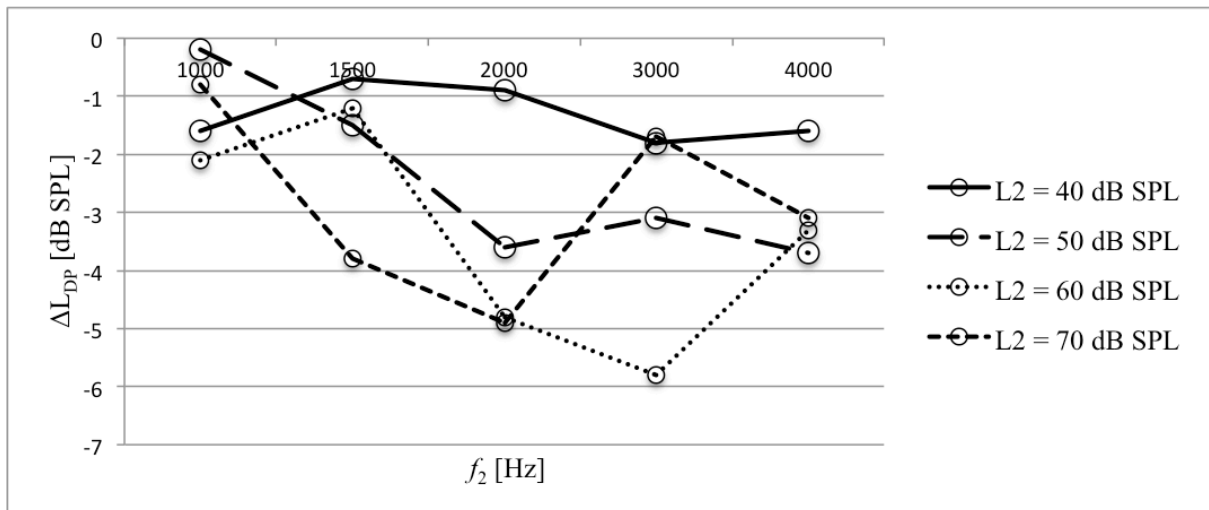
$f_2$ $L_2$	750	1000	1500	2000	3000	4000
40	1 (38,5%)	4 (60,6%)	9 (89%)	6 (79,8%)	4 (77,1%)	7 (95,4%)
50	1 (74,3%)	7 (82,4%)	7 (96,3%)	9 (99,1%)	9 (89%)	11 (99,1%)
60	3 (78%)	5 (91,7%)	7 (100%)	7 (99,1%)	8 (96,4%)	10 (100%)
70	3 (78,7%)	5 (89%)	6 (96,4%)	7 (99,1%)	8 (100%)	10 (100%)

**Tab.6** zeigt die Anzahl der für jede Frequenz  $f_2$  [Hz] und Lautstärke  $L_2$  [dB SPL] auswertbaren Einzelfrequenzmessungen nach Ausschluss der Werte die die allgemeinen Stabilitätskriterien nicht erfüllten. Die Prozentsätze der DPOAE-Einzelmessungen mit einem Signal-Rausch-Abstand größer als 6 dB sind in Klammern angegeben



**Abb.22** Einzelwerte der DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 15 mm Hg (Auswertung nach den Kriterien der **Auswertung 1**)





**Abb.23** Mittlere DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 10 mm Hg (Auswertung nach den Kriterien der **Auswertung 2**)

$f_2$	1000	1500	2000	3000	4000
$MW_{\Delta DP}$	-0,8	-3,8	-4,9	-1,7	-3,1
$SD_{\Delta DP}$	2,3	3,8	5,4	12,2	5,2
Einzelfrequenzmessungen	5	6	7	8	10

**Tab.7** Mittelwert der DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Standardabweichung des  $MW_{\Delta DP}$  ( $SD_{\Delta DP}$ ) und Anzahl der ausgewerteten Einzelfrequenzmessungen aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz  $f_2$  für  $L_2 = 70$  dB nach **Auswertung 2**.  $MW_{\Delta DP}$ ,  $SD_{\Delta DP}$

## 4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer möglichen Nutzung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) für ein nicht invasives Monitoring des intrakraniellen Drucks (ICP). Hierfür wurden Messungen der DPOAE in einem Hirndruckmodell bei Meerschweinchen und bei zwei verschiedenen Patientenkollektiven mit erhöhtem intrakraniellen Druck durchgeführt, nämlich bei Pseudotumor-cerebri-Patienten im Rahmen von Liquorpunktionen und bei intensivmedizinischen Patienten mit invasiver ICP-Messung im Verlauf der Therapie.

Voruntersuchungen anderer Arbeitsgruppen hatten zeigen können, dass ICP-Erhöhen beim Menschen und bei der Wüstenrennmaus zu DPOAE-Pegelabfällen im Bereich der Mittelohrresonanzfrequenz (bei Eingangsfrequenzen  $f_2$  zwischen 1 und 2 kHz) führen. Charakteristischerweise blieben höhere Eingangsfrequenzen unbeeinflusst. Als Konsequenz dieser Untersuchungen wurden DPOAE zum nicht-invasiven Monitoring des ICP vorgeschlagen (siehe **Kapitel 1.3.7**)

Unabhängig hiervon konnte in Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass auch eine systemische Hypoxie zu DPOAE-Pegelabfällen führen kann. Die Veränderungen traten hier allerdings bei allen Eingangsfrequenzen  $f_2$  auf. Weiter fiel eine Destabilisierung der DPOAE-Pegel im Zeitverlauf auf (siehe **Kapitel 1.3.8**).

Da eine ICP-Erhöhen auch zur kritischen Reduktion des zerebralen und cochleären Perfusionsdrucks, und damit zu einer lokalen Minderdurchblutung mit konsekutiver Hypoxie, führen kann (siehe **Kapitel 1.2.1**), ist die Hypoxie als wichtiger potentieller Störfaktor eines Hirndruckmonitorings mittels DPOAE anzusehen.

Eine zunehmende ICP-Erhöhen sollte somit zuerst zu Veränderungen der DPOAE-Pegel im Bereich der Frequenzen im Mittelohrresonanzbereich führen. Weiter steigende ICP-Werte würden dann zu hypoxisch bedingten Veränderungen im gesamten Frequenzspektrum führen. Im Rahmen der tierexperimentellen Versuchsreihe sollten beide Phasen durchlaufen und die beiden im Verlauf auftretenden Muster der DPOAE-Pegelländerung untersucht werden. Das Tiermodell sollte hierdurch die Entwicklung eines Messalgorithmus zur Unterscheidung und Trennung beider Veränderungsmuster ermöglichen.

Obwohl bereits zahlreiche experimentelle Vorarbeiten die prinzipielle Machbarkeit eines nicht-invasiven ICP-Monitorings zeigen konnten, fehlt bisher eine Erprobung der Methode im klinischen Alltag. Daher sollte im klinischen Teil der Untersuchung der im experimentellen

Teil entwickelte Messalgorithmus an intensivmedizinischen und Pseudotumor-cerebri-Patienten erprobt werden.

## **4.1 Tierexperimentelle Versuche**

### **4.1.1 Methodik**

#### **4.1.1.1 Tiermodell**

Grundsätzlich stellt sich bei jedem Tiermodell die Frage nach dem geeigneten Versuchstier. Auf Grund der einfachen Haltung und guten Verfügbarkeit bietet sich ein Kleintiermodell an. Besonders das Meerschweinchen hat sich in den letzten Jahren als Standardversuchstier in der Innenohrforschung bewährt. Grund hierfür ist unter anderem die strukturelle Ähnlichkeit des Innenohrs des Meerschweinchens und des Menschen. Lediglich die Anzahl der Windungen und die Länge der Cochlea unterscheiden sich hier wesentlich: beim Meerschweinchen ist die Cochlea 18 mm lang und besitzt 4 Windungen, beim Menschen ist sie bei  $2\frac{3}{4}$  Windungen 35 mm lang (Békésy 1960). Einen weiteren Vorteil stellt das im Tieftonbereich mit dem Menschen vergleichbare Hörvermögen dar: beim Menschen umfasst der Hörbereich die Frequenzen von 130 Hz bis 16 kHz, beim Meerschweinchen die Frequenzen von 200 Hz bis 45 kHz. Die Hörschwellen unterscheiden sich bei Säugetieren nur geringfügig und liegen im Optimalbereich zwischen 0 und 10 dB SPL. Höhere Sensitivitäten würden zu einem Hören der Eigengeräusche des Körpers und zufälliger Druckschwankungen führen und sind daher nicht anzutreffen (Fay 1994).

Im Gegensatz zu Wüstenspringmäusen oder Mäusen ist das Innenohr bei Meerschweinchen bereits bei der Geburt voll entwickelt, somit sind Versuchstiere jeden Alters und Körpergewichts einsetzbar (Békésy 1960; Saha and Slepecky 2000).

Auf Grund dieser Vorteile waren Meerschweinchenmodelle schon in zahlreichen Vorarbeiten eingesetzt worden. Die bereits vorbestehenden Daten zu optimalen DPOAE-Versuchsparametern konnten in die Versuchsplanung einbezogen werden konnten (siehe **Kapitel 4.1.1.3**)

Ein weiterer Grund für die Wahl des Meerschweinchens als Modelltier war das im Vergleich zur Wüstenrennmaus höhere Körpergewicht. Die Platzierung der ICP-Sonde und der Drucksäule in unserem Versuchsaufbau benötigten eine Mindestfläche zur Trepanation der Kalotte. Weiterhin sind bei kleineren Versuchstieren eher Hirn-Parenchymschäden durch das Einbringen des Sensors der ICP-Sonde zu befürchten.

#### 4.1.1.2 ICP-Steigerung

Im Rahmen unserer Versuchsserie wurde der ICP über die Befüllung einer an den intrakraniellen Raum angekoppelten Säule mit isotonischer Natriumchloridlösung erhöht. Die Kontrolle tatsächlich erreichter ICP-Werte erfolgte über ein piezoelektrisches Druckaufnehmersystem auf der kontralateralen Seite.

In Voruntersuchungen beim Menschen sollte der ICP über eine Lageänderung des Kopfes erhöht werden, die erreichten Druckwerte wurden an Hand einer Formel abgeschätzt (Frank and Kossl 1996; de Kleine, Wit et al. 2000; Voss, Horton et al. 2006; Voss, Adegoke et al. 2010). Die dazugehörigen Daten entstanden bei neurochirurgischen Shuntpatienten mit intraventrikulärer ICP-Messung. Ein Blick auf die Primärdaten zeigt hier erhebliche Schwankungen der ICP-Werte bei gegebener Kopflage. Bei 30°-Kopftieflagerung konnten hier beispielweise ICP-Werte von 8 bis 26 mm Hg beobachtet werden (Chapman, Cosman et al. 1990). Bei stetiger Infusion von Natriumchloridlösung (80ml/h über 20 min) über eine Lumbalpunktion und direkte ICP-Messung am Punktionsort ergaben sich ICP-Änderungen von 5 bis 23 mm Hg (Buki, Avan et al. 1996). Ähnliche Schwankungen sind auch bei Versuchstieren zu erwarten. Eine alleinige Schätzung des ICP erscheint somit suboptimal. Um so mehr muss überraschen, dass bei der einzigen tierexperimentellen Vorarbeit die ICP-Erhöhung durch eine Wassersäule lediglich an Hand der Steighöhe abgeschätzt wurde (Buki, de Kleine et al. 2002).

Um diese Ungenauigkeit weitest möglichst zu reduzieren, entschlossen wir uns zur direkten ICP-Messung im Subduralraum. Eine ICP-Messung auf der kontralateralen Seite der Falx cerebri sollte weiterhin sicherstellen, dass eine ICP-Erhöhung nicht nur lokal stattgefunden hatte, sondern möglichst eine Drückübertragung auf das gesamte intrazerebrale Kompartiment erfolgt war.

Optimal wäre in diesem Sinne eine ICP-Messung an der hinteren Schädelgrube gewesen, diese war mangels eines atraumatischen chirurgischen Zugangsweges allerdings nicht möglich.

Im Gegensatz zur Voruntersuchung bei der Wüstenrennmaus erfolgte die ICP-Steigerung über die intakte Dura mater. Hiermit sollte ausgeschlossen werden dass Veränderungen der Liquorzusammensetzung durch Einbringung der Natriumchloridlösung einen Anteil an den DPOAE-Veränderungen hatten.

#### 4.1.1.3 Invasive Blutdruckmessung

Beim Menschen kommt es bei einer Erhöhung des ICPs über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems im Rahmen der sogenannten Cushing-Antwort zu einer Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), der Effekt tritt allerdings nur bei etwa einem Drittel der Patienten auf (Henninger 2008; Wan, Ang et al. 2008). Die gleichen Effekte sind von der Ratte (Bragin, Bush et al. 2011) und der Maus (Feiler, Friedrich et al. 2010) bekannt. Für Meerschweinchen liegen bisher keinerlei Daten vor. Eine solche Erhöhung des MAP würde zu einer Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) führen und damit einen Abfall des cochleären Blutflusses (CBF) verhindern (siehe **Kapitel 1.2.1**). Die erwünschten hypoxischen Episoden würden so möglicherweise überhaupt nicht auftreten. Um sicherzustellen, dass etwaige fehlende Veränderungen durch diesen Effekt zu erklären wären, erfolgte bei allen Versuchstieren eine invasive Blutdruckmessung über die Arteria femoralis.

#### 4.1.1.4 Parazentese

Ziel unserer Untersuchung war die Etablierung eines Tiermodells, das möglichst isoliert die Untersuchung der durch Hypoxie und ICP-Veränderungen bedingten DPOAE-Pegelveränderungen erlauben sollte. Die Wirkung weiterer Einflussfaktoren, die die Schallübertragung am Mittelohr beeinflussen könnten, sollten also möglichst ausgeschlossen werden.

Etwaige Druckveränderungen im Mittelohr beeinflussen genauso wie Druckveränderungen im Innenohr die Übertragungseigenschaften im Mittelohr über eine Verschiebung der Stapes-Fußplatte mit konsekutiver Erhöhung der Spannung des Ligamentum anulare. Über die oben beschriebenen Mechanismen kommt es auch hier, unabhängig vom Vorzeichen des Mittelohrdrucks zu einem Abfall der DPOAE-Pegel im Bereich der Mittelohrresonanzfrequenz. Im Rahmen von Studien konnten hier bei  $f_2 = 1$  kHz und einem Mittelohrdruck von +200 daPa durchschnittliche Pegelabfälle von 12,54 (+/- 3,14) dB SPL gezeigt werden. Mit steigenden Frequenzen  $f_2$  nahmen die gemessenen Veränderungen jeweils ab (Plinkert, Bootz et al. 1994).

Die Eingangspegel  $L_1$  und  $L_2$  erreichen das Innenohr um den Betrag der Schallleitungsschwerhörigkeit reduziert. Aus diesen Veränderungen resultiert eine Veränderung des vorher optimalen Verhältnisses von  $L_1$  zu  $L_2$ . Beide Phänomene zusammen führen zu einer Reduktion der im Innenohr generierten DPOAE-Pegel. Diese werden bei der

Übertragung über das Mittelohr in den Gehörgang noch einmal um den Betrag der Schallleitungsschwerhörigkeit gedämpft, so dass bereits geringe Schallleitungsstörungen zu großen Veränderungen der im Gehörgang gemessenen DPOAE-Pegel führen können (Kummer, Schuster et al. 2006; Olzowy, Deppe et al. 2010).

Um einen Einfluss der beschriebenen Veränderungen auf unser Modell zu verhindern, wurde bei allen Meerschweinchen eine Parazentese durchgeführt.

#### 4.1.1.5 DPOAE-Messparameter

Auf Grund des geringen Pegels der DPOAE und des dadurch bedingten geringen Signal-Rauschabstandes ist eine optimale Wahl der DPOAE-Parameter von immanenter Bedeutung. Die Messung im klinischen Umfeld mit deutlich vermehrten Störgeräuschen, im Vergleich zu den klassischen Untersuchungsbedingungen im schallarmen Raum, verschärft das Problem weiter. Durch eine optimale Wahl der Parameter kann die Untersuchungszeit verkürzt werden. Weiterhin kann eine geeignete Wahl der Stimulusparameter helfen ICP-induzierte DPOAE-Pegelschwankungen von anderen die DPOAE-Pegel beeinflussenden Veränderungen zu unterscheiden.

Als idealer Wert für die Messung des Distorsionsprodukts  $2f_1-f_2$  erwies sich bei Messungen am Meerschweinchen eine Relation  $f_2/f_1$  von 1,25. Im Eingangsfrequenzbereich  $f_2$  zwischen 4 und 5 kHz zeigte sich ein höherer Ratio von 1,46 als optimal (Schneider, Schoonhoven et al. 2001). Da älteren Studien nach DPOAE-Veränderungen durch Hirndruck vor allem im Tieftonbereich (0,75-2,5 kHz) zu beobachten waren, wurde eine  $f_2/f_1$  Relation von 1,25 gewählt.

Bei nicht-linearen Systemen entstehen die größten Distorsionsamplituden dann, wenn die Amplituden der beiden interferierenden Frequenzen am Ort ihrer Interaktion (dem Entstehungsort der DPOAE) gleich groß sind. Versuche konnten zeigen, dass sich diese Voraussetzung beim Meerschweinchen am Besten mit der folgenden Formeln erfüllen lässt:  $0,46 \cdot L_2 + 41 \text{ dB SPL} = L_1$  (Michaelis, Gehr et al. 2004).

In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass ICP-induzierte DPOAE-Pegeländerungen nur im Bereich der Mittelohr-Resonanzfrequenz der untersuchten Spezies zu erwarten sind. Bei Hypoxie-induzierten Veränderungen konnten DPOAE-Pegeländerungen im gesamten Frequenzspektrum nachgewiesen werden (siehe **Kapitel 1.3.7**). Aus diesem Grund sollten einerseits Eingangsfrequenzen ( $f_2 = 2$  und 4 kHz) um die Resonanzfrequenz des

Meerschweinchen bei 3,1 kHz (Wada, Ohyama et al. 1995) und Eingangsfrequenzen, die hinreichend weit von der Resonanzfrequenz entfernt waren ( $f_2 = 8, 12$  und  $16$  kHz), um durch Veränderungen der Mittelohrmechanik nicht beeinflusst zu werden, untersucht werden. Weiterhin war eine Beschränkung auf möglichst wenige Eingangsfrequenzen erwünscht um die Untersuchungszeit möglichst kurz zu halten. In Vorversuchen zu **Versuch A** zeigte sich, dass für  $f_2 = 2$  kHz ein hinreichender Signal-Rausch-Abstand (SNR) nicht zu erreichen war, auf die Messung dieser Eingangsfrequenz wurde daher in **Versuch A** verzichtet. Auf Grund der geringen Veränderungen der DPOAE-Pegel bei  $f_2 = 4$  kHz in **Versuch A** wurde **Versuch B** im schallarmen Raum durchgeführt. Dies erlaubte die zusätzliche Messung der Eingangsfrequenz  $f_2 = 2$  kHz mit suffizientem SNR.

## **4.1.2 Ergebnisse**

### **4.1.2.1 Pathophysiologische Überlegungen zu den beobachteten DPOAE-Pegelländerungen**

Im Rahmen der oben beschriebenen Versuche am Meerschweinchen zeigten sich zwei verschiedene Muster von DPOAE-Veränderungen mit charakteristischen klar unterscheidbaren zeitlichem Verlauf. Im Folgenden wird nun versucht eine Erklärung für diese Muster zu liefern.

#### ***4.1.2.1.1 Muster 1: ICP-induzierte Veränderungen***

Meerschweinchen, die dieser Gruppe zugeordnet wurden, zeigten kleine Pegelländerungen im Bereich von einigen Dezibel. Signifikante Veränderungen waren hier nur bei der Eingangsfrequenz  $f_2 = 2$  kHz nachweisbar. Wenn Veränderungen auftraten, so konnten diese bereits einige Sekunden nach Erhöhung des ICP nachgewiesen werden. Weiter blieben die Veränderungen über den gesamten Zeitraum in dem eine ICP-Erhöhung vorlag konstant und bildeten sich bereits einige Sekunden nach Normalisierung des Hirndrucks zurück. Es existieren verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für die beschriebenen Veränderungen, welche im Folgenden aufgeführt werden.

#### 4.1.2.1.1.1 Das mechanische Mittelohrmodell

Wie bereits in **Kapitel 1.3.7** beschrieben, erfolgt die Übertragung des ICPs auf das Innenohr vor allem über den Aquaeductus cochleae. Beim Meerschweinchen konnte nachgewiesen werden, dass Druckveränderungen im Hirn innerhalb weniger Sekunden auf die Perilymphe übertragen werden (Suzuki, Nakashima et al. 1993; Thalen, Wit et al. 2002). Die einzigen beweglich gelagerten Strukturen des Innenohrs, die eine Druckentlastung erlauben, sind die Membranen des runden Fensters und das Ligamentum anulare des ovalen Fensters. Diese Strukturen würden somit gedehnt, wodurch ähnlich einer Gitarrensaite ihre Steifigkeit zunähme. Hierdurch käme es zu charakteristischen Veränderungen der Schallübertragung im Mittelohr, welche im Folgenden charakterisiert und mit den im Meerschweinchenmodell tatsächlich aufgetretenen Veränderungen verglichen werden sollen.

Wie bereits in **Kapitel 1.3.2.1** beschrieben, kann das Mittelohr in erster Näherung als einfaches Masse-Feder-System betrachtet werden. Ein solches System lässt sich durch seine Masse, seine Steifigkeit und seine Dämpfung charakterisieren (siehe auch **Abb.6**). Hierbei wird die Steifigkeit des Systems durch das Ligamentum anulare, den Widerstand der Cochlea und den Kontraktionszustand der Musculi stapedius und tensor tympani bestimmt. In die Masse des Systems gehen die Mittelohrknöchelchen und die flüssigkeitsgefüllte Cochlea ein. Dämpfung entsteht durch die Kraftübertragung über die Gehörknöchelchengelenke und Verluste bei der Übertragung auf das Innenohr.

Charakteristisch für ein solches System ist das Auftreten von Resonanz. Im Resonanzfall sind die durch die Masse bestimmte Schwerkraft und die durch die Steifigkeit bestimmte Federkraft bei entgegengesetzter Amplitudenrichtung gleich groß. Durch die Resonanz kommt es zu einer optimalen verlustfreien Schallübertragung vom Mittel- auf das Innenohr. Der Resonanzfall tritt für jedes System jedoch nur bei einer charakteristischen Frequenz auf, die als Resonanzfrequenz bezeichnet wird. Je weiter eine Eingangsfrequenz von dieser Resonanzfrequenz entfernt ist, desto schlechter funktioniert die Energieübertragung.

Formelhaft lässt sich der beschriebene Fall folgendermaßen fassen:

$$f_{\text{Resonanz}} = \sqrt{s/m}; [s = \text{Steifigkeit}; m = \text{Masse}]$$

Der oben beschriebenen Gleichung nach führt eine Zunahme der Steifigkeit des Systems also gleichzeitig zu einer Erhöhung der Resonanzfrequenz (Wilson 1987). Kommt es zu einer Zunahme der Steifigkeit des Ligamentum anulare und damit des gesamten Mittelohrsystems, resultiert somit eine Erhöhung der Mittelohr-Resonanzfrequenz.



Will man nun das Ausmaß dieser Veränderungen und ihren Einfluss auf die DPOAE-Pegel genauer quantifizieren, sind weitere Größen in Betracht zu ziehen. Die physiologische Resonanzfrequenz des Mittelohrsystems beim Meerschweinchen beträgt 3,1 kHz (Wada, Ohyama et al. 1995), eine Erhöhung der Resonanzfrequenz würde also zu einem Abfall der DPOAE im Bereich um 2 kHz führen.

Weiter bleibt zu klären, ob die auf das Ligamentum anulare wirkenden Kräfte hinreichend groß sind, um zu einer relevanten Änderung der Steifigkeit zu führen.

Die Grundfläche der Stapesfußplatte beim Meerschweinchen beträgt ungefähr 1 mm<sup>2</sup> (Hemila, Nummela et al. 1995). Experimentelle Daten zeigen, dass es ab einer auf den Stapes wirkenden Kraft von etwa 0,001 Newton zu einer Änderung der Steifigkeit des Ligamentum anulare des Meerschweinchens kommt (Wada, Koike et al. 2001). Aus den oben genannten Daten lässt sich die minimale Druckerhöhung (P), die zu einer Veränderung führen würde errechnen:

$$\begin{aligned} P &= F/A; \quad [F = \text{Kraft}; A = \text{Fläche}] \\ &= 0,001 \text{ N}/1 \text{ mm}^2 = 10 \text{ hPa} = 7,5 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

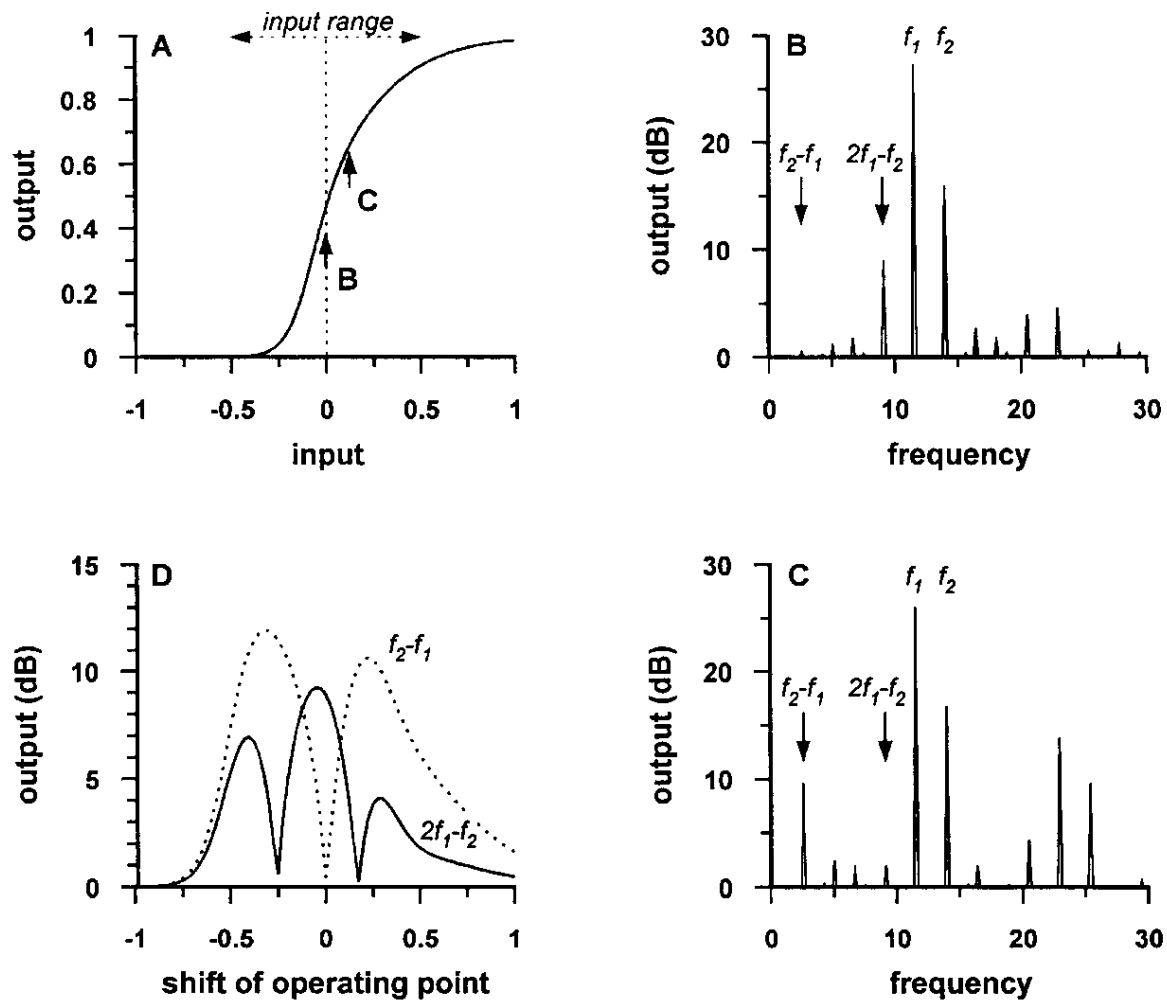
Bei Vorarbeiten am Meerschweinchen wurden ICP-Veränderungen nur mit einem Faktor von 0,01–0,16 auf die Perilymphe übertragen (Thalen, Wit et al. 2001; Thalen, Wit et al. 2002). Korrigiert man die notwendigen Druckwert um diesen Faktor wäre im besten Falle also ab einer ICP-Erhöhung von 47 mm Hg mit einer Veränderung der Steifigkeit und damit sinkenden DPOAE-Pegeln zu rechnen. In Betracht gezogen werden muss hier jedoch, dass die ICP-Messung bei den Autoren extradural erfolgten. Eventuell wurden hier falsch hohe ICP-Werte ermittelt. Ähnliche Versuche bei Katzen mit ventrikulärer ICP-Messung zeigten keinerlei Druckgradienten zwischen ICP und periventrikulärem Druck (Carlborg, Densert et al. 1980).

Derartige Berechnungen lassen auf Grund von Ungenauigkeiten bei mehreren Teilschritten keine exakte Vorhersage zu, zeigen jedoch, dass der beschriebene Mechanismus von der Größenordnung her durchaus zu DPOAE-Veränderungen führen kann. Im Rahmen unserer Studie wurden DPOAE-Veränderungen ab einem ICP von 15 mm Hg nachgewiesen.

#### 4.1.2.1.1.2 Verschiebung des Operating Points der OHC

Im Rahmen von ICP-Änderungen kann ein weiterer Faktor möglicherweise zu einer DPOAE-Pegeleränderung beitragen. Dieser Effekt wurde von Tonndorf 1975 erstmalig als Erklärungsversuch für den tieftonbetonten Hörverlust bei der Meniere'schen Erkrankung postuliert (Tonndorf 1957). Kommt es zu einer Erhöhung des endolymphatischen Druckes, wird auf alle den Endolymphschlauch umgebenden Wände eine Kraft ausgeübt. Diese kann zu Verschiebungen der umliegenden Strukturen führen. Da die Basilarmembran wie oben beschrieben im basalen Bereich die geringste Steifigkeit besitzt, ist hier die größte Veränderung zu erwarten (Avan, Giraudet et al. 2011).

Wie weiter oben beschrieben liegt der Zellkörper der OHC der Basilarmembran (BM) auf, während die Spitzen der Stereozilien in der gallertigen Tektorialmembran (TM) enden. Durch die Lage der Beiden ist somit eine definierte Vorspannung der OHC vorgegeben. Diese Vorspannung wird auch als „Operating Point“ bezeichnet und beeinflusst die Verstärkereigenschaften der OHC. Bei optimaler, physiologischer Vorspannung der OHC wird ein Eingangssignal linear verstärkt. Durch die unterschiedliche Lage der Drehachsen von BM und TM führt eine isolierte Verschiebung der BM zu einer Änderung der Vorspannung. Wie **Abb.24** modellhaft zeigt, kommt es zu einer Änderung der DPOAE-Pegel. Das Vorzeichen der Veränderung, das heisst die Richtung der Verschiebung der Basilarmembran, ist hierfür bedeutungslos (Frank and Kossel 1996; Sirjani, Salt et al. 2004). Die aus dem beschriebenen Modell zu erwartenden Veränderungen konnten bereits bei Morbus-Meniere-Patienten gezeigt werden. Auch im Tiermodell beim Meerschweinchen ließ sich durch eine Verschiebung der Basilarmembran eine Verringerung der DPOAE-Pegel hervorrufen (Brown, Hartsock et al. 2009). Ist allerdings eine DPOAE-Pegeleränderung durch die hier beschriebenen Vorgänge bedingt, so lassen die theoretischen Modelle eine Pegeleränderung im gesamten Frequenzspektrum erwarten. Ein solches Muster der Veränderung ließ sich weder in unserer Studie noch in Vorstudien zeigen, so dass die in **Kapitel 4.1.2.1.1.1** beschriebenen Mechanismen weiterhin als wahrscheinlichste Verursacher der beobachteten Veränderungen gelten dürfen.



**Abb.24** Graph A zeigt die relative Veränderung der Verstärkung bei Änderung der Vorspannung, in Graph B und C sind die hieraus resultierenden DPOAE-Pegel bei den spezifischen Vorspannungen B und C aus Graph A zu ersehen, Graph D zeigt die stetige Veränderung der DPOAE-Pegel bei Vorspannungsänderungen (Frank and Kossl 1996). Alle Werte sind aus mathematischen Modellen errechnet.

#### 4.1.2.1.2 Muster 2: Hypoxie-induzierte Veränderungen

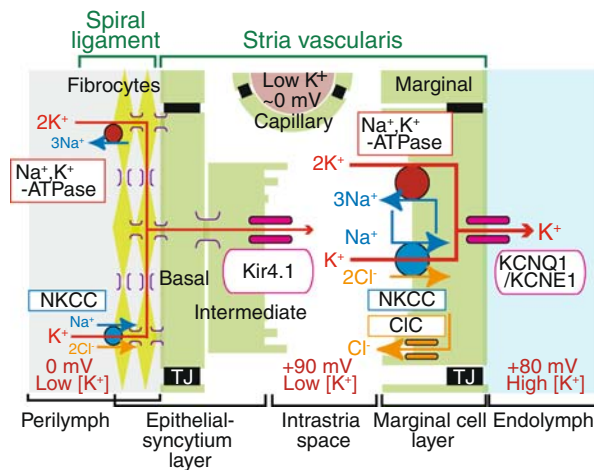
In dieser Gruppe konnten deutliche Pegeländerungen in allen Frequenzen nachgewiesen werden, die aufgezeichneten Pegeländerungen unterlagen außerdem im Verlauf eines Intervalles mit erhöhtem Druck deutlichen Schwankungen und waren in der Summe größer, als die Veränderungen bei **Muster 1**. Des Weiteren war die Latenz zwischen Erhöhung des ICP und dem Auftreten von DPOAE-Pegeländerungen deutlich länger. Nach Absenken des ICP auf Normalwerte kam es zu einer raschen Erholung der DPOAE-Pegel, welche von einem erneuten Abfallen der DPOAE-Pegel unterbrochen wurde. Erst im Verlauf von

durchschnittlich fünf Minuten kam es dann zu einer allmählichen Normalisierung der DPOAE-Werte.

Ähnliche zeitliche Verläufe sind aus Tierversuchen mit Meerschweinchen bekannt. Hier konnte man durch gezielte Beeinflussung der Sauerstoffsättigung der Einatemluft hypoxische Episoden provozieren. Auch hier kam es nach Einleiten der Hypoxie und nach Wiederherstellung normaler Sauerstoffsättigungswerte zu ähnlichen prothrahierten Veränderungen der DPOAE-Pegel (Rebillard, Klis et al. 1993; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2008; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2010). Auch lokale Hypoxieversuche bei der Wüstenrennmaus (Mom, Avan et al. 1997) und beim Kaninchen (Mom, Telischi et al. 1999) konnten ähnliche Muster zeigen. Hier wurde die Reaktion der DPOAE-Pegel auf transiente Verschlüsse der Labyrintharterie und damit lokaler Hypoxie im Innenohrsystem untersucht.

Den Ursprung der Veränderungen konnte man auf das Innenohr eingrenzen, da auch die systemische Applikation von Strychnin oder die lokale Perfusion der Cochlea mit d-Tubocurarin, welche beide zu einer totalen Blockade der efferenten Synapsen zur Cochlea führen, nicht zu einer Veränderung des beobachteten zeitlichen DPOAE-Musters führen.

Als Ursache des Phänomens wurden osmotische Vorgänge postuliert. Eine Hypoxie im Bereich der Cochlea beeinflusst vor allem die Stria vascularis, da hier ein Großteil der energieverbrauchenden Strukturen der Cochlea beheimatet sind. Eine Hypoxie verhindert über die Reduzierung der oxidativen Prozesse eine suffiziente Bereitstellung von ATP. Dadurch werden vor allem aktive transmembranäre Transportprozesse reduziert. Besonders die sich in der basolateralen Membran (=gefäßnahen Seite) der Fibrozyten der Stria vascularis befindende  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  kann ihrer Aufgabe nicht mehr nachkommen. Zusammen mit dem sich ebenfalls an der basolateralen Seite befindenden  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter (NKCC1) sorgt die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  für den Transport von Kalium in die Fibrozyten (**Abb.25**). Dieses wandert dann passiv über Gap junctions in die Endolymph und ist so entscheidend an der Entstehung des endolymphatischen Potentials beteiligt (Hibino, Nin et al. 2010).



**Abb.25** Die Stria vascularis und ihre Funktionseinheiten (nach (Hibino, Nin et al. 2010))

Kommt es nun nur durch Mangel an ATP zu einem Abfall des endolymphatischen Potentials, so können zwei Prozesse zur Reduzierung der DPOAE-Pegel beitragen.

Wichtigster Faktor ist ein partielles Sistieren der oben beschriebenen energieverbrauchenden Prozesse in der Stria vascularis. Die Gesamtelektrolytkonzentration in der Endolymphe nimmt ab. Hierdurch kommt es dem osmotischen Gradienten folgend zu einem Ausstrom von freier Flüssigkeit aus der Endolymphe. Wie bereits in **Kapitel 4.1.2.1.1.2** beschrieben, führt dies zu einer Verschiebung des Operating Point aus dem Optimum und konsekutiv reduzierten DPOAE-Pegeln. Im Gegensatz zu dem oben beschriebenen mechanischen Prozess ist hier auf Grund der allmählichen metabolischen Veränderungen ein kontinuierlicher Prozess zu erwarten. DPOAE-Pegeländerungen sollten also nicht plötzlich auffallen, ein zeitlicher Verlauf sollte darstellbar sein. Sobald nun eine adäquate Energieversorgung der Stria vascularis wieder garantiert ist, pumpt diese vermehrt K<sup>+</sup>-Ionen in die Endolymphe. Dem Ionengleichgewicht folgend sollte es dementsprechend zu einem Einstrom von Wasser kommen. Dies würde zu einem endolymphatischen Hydrops und damit zu einer Verschiebung der Tektorialmembran aus ihrem Ruhezustand heraus führen (Rebillard, Klis et al. 1993; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2008; Olzowy, von Gleichenstein et al. 2010). Wie bereits oben beschrieben, würde eine solche Verschiebung zu Veränderungen der Verstärkereigenschaften der Tektorialmembran und damit zu Änderungen der DPOAE-Pegel führen. Mit Hilfe dieses Modells ist eine Erklärung des oben beschriebenen zeitlichen DPOAE-Pegelverlaufs möglich.

Vermutlich werden die beobachteten Veränderungen auch teilweise auch durch Funktionsänderungen der durch das Protein Prestin mediierten Kontraktionen der OHC mithervorgerufen. Die Kontraktion der OHC über das Prestin erfolgt erst nach erfolgter

Depolarisation der OHC. Der zur Depolarisation notwendige Einstrom von Kationen erfordert ein adäquates transmembranäres Potential (Hudspeth 2008). Dieses ist durch die reduzierte Funktion der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  und des  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter bei dem durch Hypoxie reduziertem Energieangebot eventuell nicht mehr gegeben. Eine verminderte OHC-Funktion resultiert in einem graduellen Ausfall der nicht-linearen Verstärkerfunktion des Innenohres und damit in sinkenden DPOAE-Pegeln bei allen Frequenzen.

Wie bereits in **Kapitel 1.2.1** beschrieben führt eine Erhöhung des ICPs bei konstantem MAP zu einer Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks (cerebral perfusion pressure = CPP). Sobald die zerebrale Autoregulation ausgeschöpft ist führt dies zu einem Abfall des zerebralen Blutflusses (CBF) und konsekutiv des cochleären Blutflusses (cochlear bloodflow = CoBF)

Eine adäquate Autoregulation des CoBF findet beim Meerschweinchen bei einem CPP über 40 statt (Kawakami, Makimoto et al. 1991; Miller, Ren et al. 1995). Bei durchschnittlichen MAP-Werten von etwa 50 mm Hg im Rahmen unserer Versuchsreihen (siehe **Kapitel 3.1.1**) wäre demnach ab einem ICP von etwa 10 mm Hg mit einem Abfall des cochleären Blutflusses zu rechnen gewesen.

Suzuki et al. erhöhten den ICP bei Meerschweinchen experimentell in mehreren Stufen. Simultan wurden Direktmessungen des ICP, des intracochleären Drucks, des endocochleären Potentials, des CBF und des CoBF durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Meerschweinchen ab einem ICP von 29 mm Hg das endocochleäre Potential zusammen mit dem CoBF und dem CBF abfällt (Suzuki, Nakashima et al. 1993).

Auch nach dem experimentellen Verschluss der Labyrintharterie bei der Wüstenspringmaus (Mom, Avan et al. 1997) und beim Kaninchen (Mom, Telischi et al. 1999) und dem dadurch bedingten völligen Sistieren des CoBF kam es zu einem steilen Abfall der DPOAE-Pegel. Nach Wiedereröffnung der Labyrintharterie konnte, wie auch bei unseren Versuchen, ein prolongierter zweigipfliger Erholungsverlauf der DPOAE beschrieben werden. Stabile Prä-okklusions-DPOAE-Pegel konnten die Forscher wieder nach 3 bis 5,5 Minuten beobachten. Ein gemeinsamer den Veränderungen zugrunde liegender Mechanismus scheint somit zumindest sehr wahrscheinlich.

In unserer Studie lag der niedrigste Druck, bei dem das **Muster 2** beobachtet werden konnte bei 22 mm Hg. Die im Rahmen unserer Studie beobachteten Veränderungen treten also in einem Druckbereich auf, in dem bereits in Voruntersuchungen ähnliche Muster durch die Verringerung des cochleären Blutflusses oder Hypoxie induziert werden konnten. Die dem

**Muster 2** zugeordneten Veränderungen passen also gut zu einem durch lokale Hypoxie induzierten Prozess und lassen sich morphologisch klar von den als **Muster 1** beschriebenen Veränderungen trennen.

#### ***4.1.2.1.3 Druckübertragung vom intrakraniellen Kompartiment zum Innenohr***

Im Verlauf unserer Versuche war aufgefallen, dass zum **Muster 1** passende DPOAE-Pegelveränderungen bei einigen Versuchstieren nicht durch ICP-Erhöhungen hervorzurufen waren. Nur bei sieben von dreizehn Meerschweinchen konnten im **Versuch A** signifikante DPOAE-Pegelveränderungen gezeigt werden, während bei **Versuch B** bei acht von zehn Meerschweinchen signifikante DPOAE-Pegeländerungen bei mindestens einer Eingangsfrequenz  $f_2$  zu beobachten waren. Beide Gruppen unterschieden sich lediglich bezüglich der in **Versuch B** zusätzlich gemessenen Eingangsfrequenz  $f_2 = 2$  kHz und ihres Körpergewichts: die Meerschweinchen in **Versuch A** wogen weniger als 350 g, während die Meerschweinchen in **Versuch B** 350 g und mehr wogen.

Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Tatsache findet sich in einer fehlenden ICP-Übertragung vom intrazerebralen Kompartiment zum intracochleären Flüssigkeitskompartiment bei den kleineren, nicht ausgewachsenen, Meerschweinchen.

Wie bereits in **Kapitel 1.3.7** beschrieben wurde, findet diese Druckübertragung größtenteils über den Aquaeductus cochleae statt. Anatomische Sektionsstudien am menschlichen Felsenbein konnten zeigen, dass nur bei 93 % der Felsenbeine eine durchgängige Verbindung zwischen den beiden Kompartimenten über den Aquaeductus cochleae vorhanden ist. Bei 53 % der Felsenbeine war der Aquaeductus cochleae zusätzlich mit lockerem Bindegewebe gefüllt. Weiter konnte gezeigt werden, dass der Durchmesser am engsten Punkt 138  $\mu\text{m}$  mit einer Standardabweichung von 58  $\mu\text{m}$  durchmaß (Gopen, Rosowski et al. 1997). Extrapoliert man die Werte auf die Felsenbeine der wesentlich kleineren Meerschweinchen, ist hier eine funktionelle Okklusion in einem weitaus höheren Prozentsatz zu erwarten. Eine solche Okklusion führte im experimentellen Ansatz beim Meerschweinchen zu keinerlei funktionellen Defiziten (Kimura, Schuknecht et al. 1974), eine Unterscheidung der beiden Gruppen ist also a priori nicht möglich. Auch in älteren Arbeiten zeigte sich, dass eine Manipulation des perilymphatischen Drucks über eine Erhöhung des ICP nicht bei allen Meerschweinchen möglich ist. Direkte Messungen des perilymphatischen Drucks zeigten hier nur bei etwa 70 % der Tiere eine Druckübertragung (Thalen, Wit et al. 2002).

Eine weitere mögliche Erklärung für die fehlenden DPOAE-Pegeländerungen bei einigen Tieren mag eine insuffiziente Druckübertragung vom Temporalhirn zur Fossa cranii posterior sein. Beim Menschen werden in einzelnen Publikationen hier Druckgradienten zwischen dem infra- und supratentoriellen Kompartiment von bis zu 16 mm Hg beschrieben (Slavin and Misra 2003; Oshorov, Savin et al. 2011). Das einzige publizierte Tiermodell zeigt beim Hausschwein keinerlei Druckgradienten zwischen den einzelnen Kompartimenten (Rieger, Rainov et al. 1999)

Anatomisch gesehen existiert bei Nagetieren nur eine rudimentäre Falx cerebri, die den lateralen Bereich von Cerebrum und Cerebellum überspannt (Klintworth 1968). Eine Verhinderung der Druckübertragung über diesen Mechanismus erscheint beim Meerschweinchen daher eher unwahrscheinlich. Um den Einfluss eines solchen Effektes möglichst auszuschließen, wurden die ICP-Messungen beim Meerschweinchen kontralateral vom Ort der Druckapplikation durchgeführt. Das Bohrloch zur ICP-Messung wurde im größtmöglichen Abstand zum Ort der Druckapplikation gewählt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Druckübertragung auf das Mittelohr wohl nicht bei allen Meerschweinchen stattfindet. Mit steigendem Körpergewicht der Tiere scheint der Prozentsatz der Tiere, bei denen eine Druckübertragung möglich ist, zu steigen. Vorpublikationen legen nahe, dass auch beim Menschen eine Druckübertragung nicht bei allen Individuen stattfindet. Für eine künftige Anwendung der Methode beim Menschen ist dies eine ernstzunehmende Einschränkung, da es a priori nicht möglich ist Individuen mit fehlender Druckübertragung zu identifizieren. Falsch negative Messungen sind somit möglich.

## **4.2 Klinische Versuche**

### **4.2.1 Methodik**

#### **4.2.1.1 Versuchsgruppen**

Auf Grund der hohen Rate an Komplikationen und des Preises der invasiven ICP-Messmethoden (siehe **Kapitel 1.2.4**) ist die Etablierung eines nicht-invasiven ICP-Monitorings mittels DPOAE für alle Patientengruppen, bei denen ein ICP-Anstieg im Krankheitsverlauf erwartet wird, wünschenswert. Zur Erprobung und Validierung ist allerdings der Vergleich mit einem etablierten Messsystem notwendig. Nur so können ICP-



Schwellenwerte ab denen eine DPOAE-Pegel-Veränderung zu erwarten ist und Sensitivität und Spezifität der Methode ermittelt werden. Grundsätzlich ist hier nur ein Patientenkollektiv sinnvoll, bei dem im Verlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit ICP-Änderungen zu erwarten sind. Weiter sollte eine DPOAE-Messung im zeitlichen Verlauf mehrmals möglich sein.

Alle der oben genannten Voraussetzungen werden von neurochirurgischen Intensivpatienten erfüllt. Bei diesen wird bei Diagnosen und Krankheitsverläufen, die einen ICP-Anstieg wahrscheinlich machen, eine ICP-Messung mittels externer Ventrikeldrainage (EVD) oder Parenchymsonde auf Dauer durchgeführt. Bei Pseudotumor-cerebri-Patienten wird bei vermuteten Episoden erhöhten ICPs eine ICP-Messung mittels Liquorpunktion durchgeführt. Werden hier erhöhte ICP-Werte detektiert, schließt sich ein Ablassen von Liquor direkt an. Im Anschluss daran erfolgt eine ICP-Messung zur Therapiekontrolle, Vergleichsmessungen sind so möglich.

#### 4.2.1.2 DPOAE-Messparameter

Wie bereits Eingangs diskutiert (**Kapitel 4.1.1.5**) ist die Wahl optimaler Eingangsparameter entscheidend um optimale DPOAE-Pegel und -Stabilität zu erreichen. Auch beim Menschen existieren hier Voruntersuchungen. Als idealer Wert für die Messung des Distorsionsprodukts  $2f_1-f_2$  erwies sich bei Messungen am Menschen ein Verhältnis der Eingangstöne  $f_2/f_1$  von 1,225 (Gaskill and Brown 1990). Ein optimales Verhältnis der Eingangsfrequenzen lässt sich mit der folgenden Formel beschreiben:  $0,4 \cdot L_2 + 41 \text{ dB SPL} = L_1$  (Kummer, Janssen et al. 2000).

Weil sich in unseren Versuchen am Meerschweinchen gezeigt hatte, dass ICP-bedingte DPOAE-Pegeländerungen vor allem im Bereich der Resonanzfrequenz des Mittelohres zu erwarten sind (siehe **Kapitel 3.1.3.1**) sollten möglichst viele Eingangsfrequenzen in unmittelbarer Nähe der Mittelohrresonanzfrequenz des Menschen bei menschlichen Mittelohr bei 1,2 kHz (Wilson 1987) gemessen werden.

Bei Gesunden konnte gezeigt werden, dass die DPOAE-Wachstumskurve ungefähr bei einem Pegel von  $L_2 = 75 \text{ dB SPL}$  in die Sättigung übergeht. Dabei ist  $L_{dp}$  normalerweise 50-60 dB kleiner als die Mittelwerte der Stimuluslevel  $L_1$  und  $L_2$ , die benutzt werden um die DPOAE auszulösen.  $L_{dp}$  erreicht also Werte von maximal 5-15 dB SPL. Bei Eingangsfrequenzen  $f_2$ , die kleiner als 1 kHz sind, beträgt die Lautstärke des Grundrauschen (noise floor) etwa 15 dB SPL.  $L_{dp}$  ist somit nicht mehr sinnvoll messbar (Probst, Lonsbury-Martin et al. 1991; Kemp

2002). Aus diesem Grund wurden  $f_2$  Eingangsfrequenzen die kleiner als 750 Hz waren nicht in das Messprotokoll miteinbezogen

In Vorpublikationen war aufgefallen, dass bei Wüstenrennmäusen durch ototoxische Pharmaka (Mills and Rubel 1994) und Hypoxie (Rebillard and Lavigne-Rebillard 1992) hervorgerufene DPOAE-Pegeländerungen bei Eingangsfrequenzen  $L_2$  die größer als 60 dB SPL waren (sogenannte high-level-DPOAE), im Vergleich zu Messungen bei niedrigeren Eingangspegeln, geringer ausfielen. Verschiedene Autoren erklärten die erhöhte Stabilität der DPOAE-Pegel mit dem möglichen Vorhandensein einer aktiven und einer passiven DPOAE-Komponente. Die aktive Komponente entstünde durch die nicht-linearen Verstärkereigenschaften der OHC (siehe **Kapitel 1.3.4**), während die passive Komponente unabhängig von der OHC-Funktion als Resultat einer Interaktion der beiden Eingangsfrequenzen  $f_1$  und  $f_2$  an der Basilarmembran entstünde. Eine Erhöhung der Eingangspegel führt dem Modell nach zu einer schrittweisen Reduktion der OHC-Verstärkung und damit zu einer Reduktion der aktiven Komponente der DPOAE, während die passive Komponente größer würde (Mills 1997; Avan, Bonfils et al. 2003). Bei Hypoxie-induzierten Veränderungen wäre somit eine erhöhte Sensitivität der DPOAE-Pegel bei niedrigen Eingangspegeln zu erwarten. Bei ICP-bedingten Veränderungen wäre dieser Hypothese nach keine Änderung des Betrags der DPOAE-Pegelverminderung zu erwarten, da diese durch die Übertragung im Mittelohr bedingt ist. Um die Differenzierung zwischen etwaigen Hypoxie-induzierten und ICP-induzierten Veränderungen zu erleichtern wurden DPOAE daher bei den Eingangspegeln  $L_2 = 40, 50, 60$  und  $70$  dB SPL gemessen.

#### 4.2.1.3 Auswertung

Theoretisch bestimmen zwei Faktoren den Betrag der ICP-induzierten DPOAE-Pegelveränderungen. Grundsätzlich ist zu erwarten, dass erst ab einem bestimmten Betrag der ICP-Änderung messbare Veränderungen auftreten.

Wie in **Kapitel 4.1.3.1** beschrieben ist das Mittelohr in erster Näherung als Masse-Feder-System zu betrachten. Wird nun Kraft auf die „Feder“ (das Ligamentum anulare) ausgeübt, so kann diese vorerst gedehnt werden, ohne dass dieses zu einer Änderung der mechanischen Eigenschaften der Feder führt. In diesem Bereich sind keinerlei Änderungen der Resonanzfrequenz zu erwarten. Erst bei höheren Kräften kommt es zu einer stetigen Zunahme der Steifigkeit des Ligamentum anulare. Erst hier sind Veränderungen der Resonanzfrequenz und damit der DPOAE-Pegel zu erwarten. Die gemessenen DPOAE-Pegeländerungen sollten

also auch vom Ausgangs-ICP abhängig sein. Aus diesem Grund wurden beide Faktoren in die Auswertung miteinbezogen. In Vorarbeiten waren bei Kipptischversuchen erste signifikante DPOAE-Pegeländerungen von durchschnittlich 2,9 bis 4,1 dB SPL (um  $f_2 = 1$  kHz) bei einer Lageänderung von  $0^\circ$  auf  $30^\circ$  aufgefallen (Voss, Horton et al. 2006). Modellrechnungen nach entspricht dies einer ICP-Änderung von 7 auf 17 mm Hg (Chapman, Cosman et al. 1990). Auch in unserem Tiermodell traten erste Veränderungen bei  $f_2 = 2$  kHz ab 18 mm Hg auf. Auf Grund dieser Daten wurden die Grenzwerte für den Vergleich von Einzelwerten für **Auswertung 1** gesetzt. Nur Einzelmessungen, bei denen der Abstand des niedrigsten ICP-Werts vom höheren ICP-Wert ( $L_{DP \text{ } P_{min}}$ ) 10 dB SPL nicht unterschritt, wurden verglichen. Weiter musste der höhere der beiden ICP-Werte 15 mmHg überschreiten. Für **Auswertung 2** betrug  $\Delta_{ICP_{min}}$  5 mmHg und der höhere ICP-Wert musste größer als 10 mmHg sein (siehe **Kapitel 2.2.4**). Für **Auswertung 2** wurden bewusst großzügigere Grenzwerte gewählt, da die in den Vorarbeiten eingesetzten Modellrechnungen zur ICP-Schätzung beträchtliche Ungenauigkeiten aufwiesen und somit theoretisch auch bei niedrigeren ICP-Werten/-Unterschieden DPOAE-Pegeländerungen möglich waren (siehe auch **Kapitel 4.1.1.2**).

## 4.2.2 Ergebnisse

Prinzipiell ist das unter **Kapitel 4.1.2.1.1.1** aufgeführte Erklärungsmodelle für ICP-induzierte DPOAE-Veränderungen auf den Menschen übertragbar. In menschlichen Felsenbeinen konnte in 97 Prozent eine Druckübertragung nachgewiesen werden (Gopen, Rosowski et al. 1997). ICP-Veränderungen sollten also zu messbaren Veränderungen im Innenohr führen. Im Gegensatz zum Meerschweinchen liegt die physiologische Resonanzfrequenz des menschlichen Mittelohr bei 1,2 kHz (Wilson 1987). Unter Heranziehung des oben diskutierten Mittelohrmodells wären die maximalen DPOAE-Pegelveränderungen im umliegenden Frequenzbereich zu erwarten und damit niederfrequenter als beim Meerschweinchen.

### 4.2.2.1 Intensivmedizinische Patienten

Im Rahmen unserer Untersuchung an intensivmedizinischen Patienten konnten wir zeigen, dass ICP-Veränderungen zu DPOAE-Pegelabnahmen führen. In **Auswertung 2** konnten mittlere Pegelveränderungen von -1 (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 50$  dB SPL) bis -5,9 dB SPL

(bei  $f_2 = 4$  kHz und  $L_2 = 70$  dB SPL) gezeigt werden.

#### **4.2.2.1.1 Limitationen der Untersuchung**

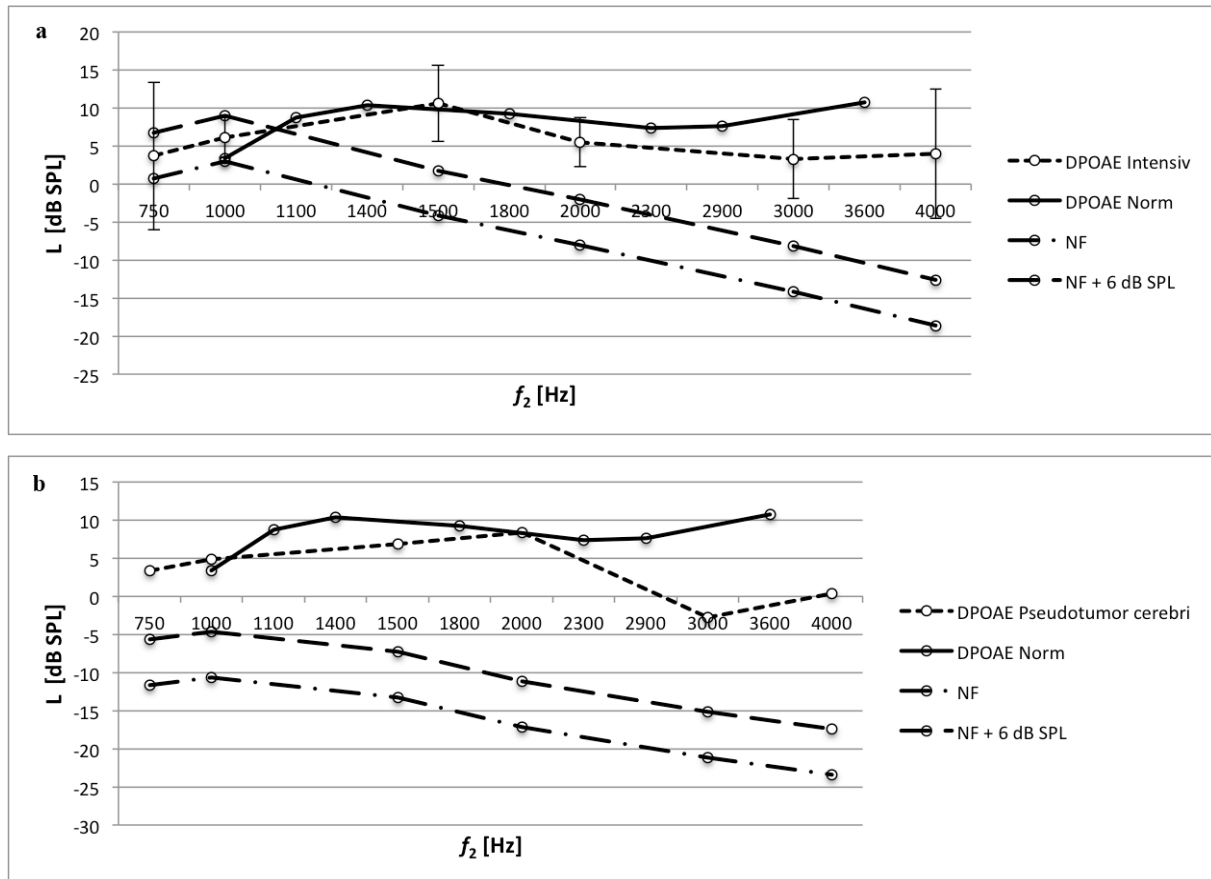
Obwohl von 25 Patienten initial Messwerte erhoben werden konnten, erfüllten lediglich 72 Messintervalle bei 15 Patienten die allgemeinen Einschlusskriterien (siehe **Kapitel 2.2.4**). Allein bei 4 Patienten waren auf Grund des hohen Grundrauschpegels niemals DPOAE-Messungen mit adäquatem SNR ableitbar. Letztendlich erfüllten nur noch 12 Messintervalle bei 7 Patienten alle in **Auswertung 2** genannten Kriterien. Für **Auswertung 1** verblieben sogar lediglich 5 Messintervalle bei 4 Patienten. Für die geringe Anzahl an auswertbaren Messintervallen waren letztlich zwei grundlegende Probleme ausschlaggebend. Diese sollen im Folgenden besprochen werden.

Wie bereits in **Kapitel 1.3.7** beschrieben, waren in Kipptischversuchen signifikante DPOAE-Pegeländerungen erst ab ICP-Werten von etwa 17 mm Hg aufgetreten (Voss, Horton et al. 2006; Voss, Adegoke et al. 2010). Solch pathologische ICP-Werte wurden im intensivmedizinischen Setting zügig medikamentös oder chirurgisch korrigiert. ICP-Werte über 15 mm Hg traten damit nur sehr selten auf. Wenn diese auftraten, gelang es nur selten in diesen kurzen Zeitfenstern eine Messung vorzunehmen.

Ein zweites konzeptionelles Problem war der Umgebungslärm im Rahmen des alltäglichen intensivmedizinischen Betriebs. Valide DPOAE-Messungen mit dem geforderten Mindest-Signal-Rausch-Abstand von 6 dB SPL waren so häufig nicht möglich. Gerade im Frequenzbereich  $f_2$  um 1 kHz, wo theoretische Überlegungen und die Voruntersuchungen am Menschen und in unserem Meerschweinchenmodell signifikante Veränderungen erwarten lassen, ist dies auf Grund der schlechten Dämm- und Dämpfbarkeit tieffrequenten Störschalls besonders problematisch. Auf Grund der geringen DPOAE-Pegel und der hohen Pegel des Grundrauschens in diesem Bereich erreichten maximal 22,3 % der Einzelfrequenzmessung bei 750 Hz, beziehungsweise 32,8 % bei 1 kHz und  $L_2 = 70$  dB DPL einen  $SNR > 6$  dB SPL. Durch eine Erhöhung der Eingangspegel von 40 auf 70 dB SPL ließ sich die Rate der validen Einzelfrequenzmessung global für alle  $f_2$  von 33,2 % bei  $L_2 = 40$  dB SPL auf maximal 53,4 % bei  $L_2 = 70$  dB SPL anheben. Hohe Reizpegel scheinen somit vorteilhaft um im relevanten Messbereich hinreichend große DPOAE-Pegel zu erreichen.

Aus **Abb.26a** ist ersichtlich, dass die intensivmedizinischen Patienten bei normalem ICP ( $< 15$  mm Hg) um  $f_2 = 1$  kHz mit einem Normkollektiv (Vinck, De Vel et al. 1996) vergleichbare mittlere DPOAE-Pegel aufwiesen. Dies zeigt, dass die niedrige Rate an

auswertbaren DPOAE-Werten nicht durch im Kollektiv generell erniedrigte DPOAE-Pegel, sondern durch die spezifischen Untersuchungsbedingungen und die damit verbundenen erhöhten Rauschpegel bedingt ist.



**Abb.26** Aufgetragen sind jeweils die mittleren Pegel  $L$  bei den einzelnen Eingangsfrequenzen  $f_2$  der DPOAE für  $L_2 = 70$  dB SPL bei den Probanden (DPOAE Intensiv/Pseudotumor cerebri), des Normkollektivs aus der Literatur (DPOAE Norm), des Grundrauschens (NF) und des Grundrauschens nach Addition des geforderten Signal-Rausch-Abstands von 6 dB SPL (NF + 6 dB SPL). Für die mittleren DPOAE-Pegel der Intensivpatienten ist zusätzlich die Standardabweichung der DPOAE-Werte im Graphen als Fehlerbalken angegeben (a intensivmedizinische Patienten; b Pseudotumor-cerebri-Patienten)

#### 4.2.2.1.2 Vergleich mit Voruntersuchungen

Interessanterweise zeigten sich im Gegensatz zu den Voruntersuchungen bei denen signifikante DPOAE-Pegeländerungen erst ab ICP-Werten von etwa 17 mm Hg aufgetreten waren (Voss, Horton et al. 2006; Voss, Adegoke et al. 2010) in unserer Studie schon bei ICP-

Werten über 10 mm Hg (siehe **Abb.21**) ein Trend zu DPOAE-Pegelveränderungen bei den Eingangsfrequenzen  $f_2$  von 1 bis 4 kHz. Dies kann als Hinweis dafür gedeutet werden, dass die ICP-Schätzungen aus den Kipptischversuchen fehlerbehaftet waren. Für künftige Studien sollte in jedem Fall eine Korrelation der gemessenen Veränderungen mit einem etablierten invasiven Messverfahren durchgeführt werden.

Die von Vorauforen beobachtete Reduktion des Einflusses des ICPs auf High-Level-DPOAE (siehe **Kapitel 4.2.1.2**) ließ sich in unserer Studie nicht bestätigen. Der Betrag der Veränderung blieb für alle gemessenen Eingangspegel vergleichbar. Obwohl die kleine Stichprobe eine endgültige Aussage nicht zulässt, scheint auf Grund der oben genannten Limitationen durch niedrige DPOAE-Pegel eine Messung bei hohen Eingangspegeln  $L_2$  hilfreich zu sein.

Im Vergleich zum Normkollektiv zeigte sich eine eher geringe Rate an Patienten mit Mittelohrpathologien. Bei 8% der Patienten fiel tympanographisch eine Tubenventilationsstörung auf bei 1% ein Paukenerguss. Aus der Literatur sind bei Langzeitintubationen Werte von bis zu 50% für Paukenergüsse und 15% für Tubenventilationsstörungen zu erheben (Lin, Lin et al. 2006). Eine tympanographische Messung vor Durchführung einer DPOAE-Messung erscheint für künftige Studien daher weiter sinnvoll.

Eine Einnahme von ototoxischen Pharmaka fand bei 11 der auswertbaren Patienten (73 %) statt. Bei der Therapie mit Aminoglykosiden ( $n=5$ ) ist mit einer durchschnittlichen Inzidenz ototoxischer Ereignisse von etwa 7,5 % zu rechnen. Die Veränderung treten dabei eher hochtonbetont auf (Govaerts, Claes et al. 1990). Auch bei der Therapie mit Erythromycin ( $n=3$ ), Aminoglykosidantibiotika und nicht-steroidalen Antirheumatika ( $n=1$ ) treten hochtonbetonte Schwerhörigkeiten in Einzelfällen in den hier verwendeten Dosen auf. Bei der Therapie mit Schleifendiuretika ist in den verwendeten Dosen selten mit pancochleären Abfällen zu rechnen (Rybak, Whitworth et al. 2007). Eventuell ist dies eine Erklärung für die beim Eingangspegelbereich  $f_2$  ab 2 kHz im Vergleich zum Normkollektiv um etwa 5 dB SPL reduzierten DPOAE-Pegel. Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der DPOAE-Pegel zwischen mit ototoxischen Pharmaka behandelten und Ototoxika-naiven Patienten ließ sich jedoch nicht feststellen.

#### 4.2.2.2 Pseudotumor-cerebri-Patienten

Im Rahmen unserer Untersuchung an Pseudotumor-cerebri-Patienten konnten wir zeigen, dass ICP-Veränderungen zu DPOAE-Pegelabnahmen führen. In **Auswertung 2** konnten mittlere Pegeländerungen von +0,2 (bei  $f_2 = 750$  Hz und  $L_2 = 70$  dB SPL) und -5,8 dB SPL (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 60$  dB SPL) gezeigt werden.

Die schon bei der Auswertung der Versuchsergebnisse bei intensivmedizinischen Patienten beschriebenen Limitationen bezüglich hinreichend pathologischer ICP-Werte (siehe **Kapitel 4.2.2.1.1**) trugen auch bei der Gruppe der Pseudotumor-cerebri-Patienten zu einer kleinen Stichprobengröße bei. Von insgesamt 12 Messintervallen bei 5 Patienten erfüllten nur noch 6 Intervalle bei 2 Patienten alle in **Auswertung 1** genannten Kriterien. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der intensivmedizinischen Patienten konnten bei den Pseudotumor-cerebri-Patienten für **Auswertung 2** allerdings alle Messintervalle eingeschlossen werden.

Ein weiterer die Validität der Untersuchung einschränkender Faktor ist die technische Durchführung der Lumbalpunktion. In der vorliegenden Studie wurde einzig der Eröffnungsdruck bei den Patienten bestimmt und als Korrelat des ICP definiert. Neuere Studien empfehlen allerdings eine Mittelung der Druckwerte über mindestens eine halbe Stunde. Grund hierfür sind die pulsatile Komponente des über die Lumbalpunktion gemessenen ICP (Czosnyka and Pickard 2004), die Lageabhängigkeit der Messung (Sithinamsuwan, Sithinamsuwan et al. 2008) und der Schmerzreiz durch die Punktion, der zu akuten ICP-Anstiegen führen kann. Ein weiterer Einflussfaktor, der mögliche falsch hohe ICP-Werte erklären könnte, ist das hohe Körpergewicht der Patienten. Neuere Studien zeigen hier allerdings einen minimalen statistisch nicht signifikanten Einfluss (Whiteley, Al-Shahi et al. 2006).

#### 4.2.3 Offene Fragen und Lösungsansätze

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir nachweisen, dass mit Hilfe von DPOAE-Pegelmessungen prinzipiell ICP-Veränderungen im klinischen Setting nachweisbar sind. Auf Grund der ausgeprägten Heterogenität des Patientenkollektivs und der geringen Patientenzahlen muss die vorliegende Studie die Beantwortung einiger konkreter Fragen allerdings schuldig bleiben.

Ein Großteil der intensivmedizinischen Patienten (73,3 %) im von uns untersuchten Kollektiv wurde mit ototoxischen Substanzen behandelt. Obwohl vorausgegangene Studien für alle Substanzgruppen ein unterschiedliches Frequenzspektrum (mit entweder pancochleären oder

hochtonbetonten DPOAE-Pegelabfällen) im Vergleich zu ICP-induzierten Veränderungen zeigten, sollte am Tiermodell untersucht werden, ob toxisch induzierte DPOAE-Veränderungen von gleichzeitig auftretenden ICP-induzierten Veränderungen zu trennen sind. Das vorliegende Tiermodell bietet die theoretischen Möglichkeiten zur Klärung der Fragestellung und sollte in diesem Sinne genutzt werden.

Fraglich bleibt weiterhin ob Phasenverschiebungen der DPOAE nach ICP-Veränderungen zusätzliche Informationen liefern können. In Kipptischuntersuchungen an menschlichen Probanden (Buki, Chomicki et al. 2000; Voss, Adegoke et al. 2010) und bei der experimentellen Erhöhung des ICP bei der Wüstenrennmaus (Buki, de Kleine et al. 2002) konnten verschiedene Autoren bei Eingangspegeln  $f_2$  unter 2 kHz solche Phasenverschiebungen nachweisen. Charakteristischerweise traten die Veränderungen bei den gleichen  $f_2$  auf, bei denen auch Pegelabfälle beobachtet wurden. Eine Phasenverschiebung des Ausgangssignals (DPOAE) relativ zu den Primärtonphasen kommt durch die Laufzeit im Mittel- und Innenohr zustande. Die Autoren vermuteten eine Übertragungsverzögerung durch die Verschiebung der Resonanzfrequenz, über die im **Kapitel 4.3.1.1** diskutierten Mechanismen als Ursache. Eine parallele Erhebung von DPOAE-Pegeln und –Phasen kann die Fehleranfälligkeit der Methode im Sinne einer Redundanzserhöhung eventuell verringern. Entsprechende Protokolle sollten bei künftigen Untersuchungen implementiert werden.

Ein weiterer Nachteil der DPOAE-Messung ist die Abhängigkeit der Methode von einer intakten Mittel- und Innenohrfunktion. Beim wachen kooperativen Patienten lässt sich die Unversehrtheit beider problemlos über ein Tonschwellenaudiogramm kombiniert mit einem Tympanogramm nachweisen. Im Rahmen unserer Studie konnte der Innenohrstatus der intensivmedizinischen Patienten nicht erhoben werden.

Eine Innenohrschwerhörigkeit ist dabei kein grundsätzliches Ausschlusskriterium für die Methode. Bleibt diese kleiner als 50 dB HL sind weiterhin DPOAE ableitbar. Lediglich eine Zunahme der Schwerhörigkeit im Verlauf könnte zu falsch positiven ICP-Messungen führen. Studien konnten zeigen, dass eine zunehmende Innenohrschwerhörigkeit primär nicht zu Veränderungen der DPOAE-Pegel führt. Lediglich die DPOAE-Nachweisschwelle, also die notwendigen Pegel  $L_1$  und  $L_2$ , die mindestens zum Nachweis eines stabilen DPOAE-Signals notwendig sind, steigt (Rosner, Kandzia et al. 2011). Solange die Reizpegel  $L_1$  und  $L_2$  also oberhalb dieser Nachweisschwelle liegen, ist kein Einfluss auf die ICP-Messung zu erwarten. Bei Patienten, bei denen die Durchführung eines Tonschwellenaudiogramms nicht möglich ist, wird in Zukunft eventuell eine DPOAE-Hörschwellenschätzung äquivalente Werte liefern können. Entsprechende Messungen sind schon heute möglich, der Zeitaufwand ist allerdings



beträchtlich, pro Ohr werden etwa 8 Minuten benötigt (Janssen, Gehr et al. 2005).

Gerade bei intensivmedizinisch betreuten neurochirurgischen Patienten wird diese Technik möglicherweise von Bedeutung sein, da die erhöhten ICP-Werte bei diesen in vielen Fällen Folge eines stumpfen Schädelhirntraumas sind. In der Folge eines solchen kommt es bei jedem vierten Patienten zur Entstehung einer Contusio labyrinthi mit einer Innenohrschwerhörigkeit von über 40 dB SPL. Am Häufigsten macht sich eine sogenannte C<sub>5</sub>-Senke um 4 kHz bemerkbar. Die Diagnose beruht einzig und allein auf anamnestischen Daten und den Ergebnissen des Tonschwellenaudiogramms und kann nicht mit Hilfe bildgebender Verfahren gestellt werden (Brusis 2011).

Bei Patienten mit eingeschränkter Innenohrfunktion konnten Phasenveränderungen der Cochlear Microphonics, also des Rezeptorpotentials der OHC, in ähnlichen Bereichen wie bei den DPOAE beobachtet werden (Buki, Giraudet et al. 2009). Eine Bestimmung derselben in Kombination mit DPOAE könnte in Zukunft ebenfalls die Erkennung eines erhöhten ICP bei Begleitpathologien erleichtern.

Auch Schädelbasisfrakturen sind sehr häufig (in 24-81% der Fälle) von Schwerhörigkeit begleitet. In den meisten Fällen ist diese durch Mittelohrpathologien bedingt. Hier spielen das Hämatotympanon, Kettenunterbrechungen und Trommelfelperforationen eine Rolle (Saraiya and Aygun 2009). Um eine Mittelohrschwerhörigkeit auszuschließen ist die Tympanometrie die Methode der Wahl, diese kann bei Patienten unabhängig vom Bewusstseinszustand durchgeführt werden. In unserer Studie mussten 8,9 % der durchgeführten Messzyklen auf Grund pathologischer tympanometrischer Befunde aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Auf Grund der großen Häufigkeit der Mittelohrschwerhörigkeit gerade bei Patienten mit ICP-Veränderungen, wäre es wünschenswert valide DPOAE-Messungen auch in dieser Gruppe durchführen zu können. Durch eine Schallleitungsschwerhörigkeit wird eingehender Schall jeweils um den Betrag der Schwerhörigkeit reduziert. So werden bei der DPOAE-Messung auch die Eingangspegel L<sub>1</sub> und L<sub>2</sub> um denselben Betrag reduziert. Das Verhältnis der beiden Pegel zueinander ist nun suboptimal, die DPOAE-Pegel sinken. Durch die schrittweise Erhöhung des Pegels L<sub>1</sub> bis zum Erreichen eines optimalen DPOAE-Pegels können so Rückschlüsse auf den Betrag der Schallleitungsschwerhörigkeit gezogen werden (Olzowy, Deppe et al. 2010). Durch die Korrektur der Eingangspegel könnten die Effekte einer Schallleitungsschwerhörigkeit zumindest teilkompensiert werden. Die bei der Rückwärtsübertragung der DPOAE über das Trommelfell entstehenden Verluste lassen sich über diese Technik leider nicht kompensieren, so dass ICP-Schätzung mittels DPOAE bei Patienten mit Schallleitungsschwerhörigkeiten

weiter unzuverlässig blieben.

Ein weiteres Problem stellte das hohe Niveau des Grundrauschens dar. Dieses ist vor allem durch Überwachungsgeräte, Beatmungssysteme (bei 86,7 % der Patienten) und Bewegung des in der Regel nicht ansprechbaren, sedierten Patienten bedingt. Das Grundrauschen sorgte für eine hohe Rate an aus der Auswertung ausgeschlossenen Messungen. Auf Grund der schlechten Dämmbarkeit tieffrequenter Töne nahm das Problem mit sinkender Frequenz  $f_2$  zu. Insbesondere in dem Bereich, in dem theoretische Überlegungen die größten Veränderungen erwarten lassen (nahe der Mittelohrresonanzfrequenz um 1 kHz) verhinderten hohe Rauschpegel oft valide Messungen. Bei 750 Hz war der SNR in maximal 22,3 % der Messungen größer als 6 dB SPL, bei 1 kHz galt das Selbe für maximal 32,8 % der Messungen. Bei höheren Eingangsfrequenzen erreichten diesen unteren Grenzwert bis zu 74,9 % der Einzelfrequenzmessung (siehe **Tab.4**).

Treten in diesem Bereich zusätzliche ICP-bedingte Pegelabfälle auf, so wird das Problem weiter verschärft: DPOAE-Pegel fallen weiter und eventuell sogar unterhalb den notwendigen SNR von 6 dB. Signifikante Veränderungen mussten so eventuell überdurchschnittlich häufig aus der weiteren Auswertung eliminiert werden.

Im Wesentlichen gibt es drei Möglichkeiten dem beobachteten Problem zu begegnen.

Im klinischen Umfeld wäre die Integration der DPOAE-Messsonde in einen Gehörschutz zu empfehlen. Handelsübliche aufsetzbare Gehörschütze können eine maximale Schalldämpfung von ungefähr 10 dB (bei 500 Hz) und ungefähr 30 dB (bei 8 kHz) bieten (Pawlas and Grzesik 1990). Auch hier sinkt die Dämpfungsleistung mit fallender Frequenz des Rauschens. Nachteil eines solchen Systems ist eine fehlende Reduktion des am Patienten entstehenden Körperschalls.

Weiter können Atemgeräusche und Bewegungs-bedingte Artefakte durch Reflektion am Gehörschutz eventuell sogar verstärkt werden. Um dieses biologische Rauschen zu reduzieren, können eventuell aktive Filtersysteme vorteilhaft sein. Einer serbischen Forschergruppe gelang es dieses Problem mit Hilfe eines Messmikrophons in einer TEOAE-Sonde zu reduzieren. Das Rauschen im Gehörgang wurde aufgezeichnet und konnte so aus dem TEOAE-Signal herausgerechnet werden. Im Bereich zwischen 700 Hz und 2 kHz ließ sich der SNR mit Hilfe der Methode um 2 – 7,1 dB SPL verbessern (Subotic, Saric et al. 2011).

Bei den beatmeten intensivmedizinischen Patienten erscheint eine DPOAE-Messung während der Plateauphase der Beatmung sinnvoll, da hier die geringsten Rauschpegel zu erwarten sind. Dies wäre eventuell durch Synchronisation mit dem Beatmungsgerät möglich.

#### 4.2.3.1 Schlussfolgerungen

Anders als bei den intensivmedizinischen Patienten war der Signalrauschabstand (SNR) bei den Pseudotumor-cerebri-Patienten bei einem Großteil der Messungen hinreichend. Beim höchsten gemessenen Eingangspegel ( $L_2 = 70$  dB SPL) lagen hier zwischen 78,8 % (bei  $f_2 = 750$  Hz) und 100 % (bei  $f_2 = 4$  kHz) der Werte im geforderten Bereich oberhalb des SNR (siehe auch **Tab.6**). Für weitere Untersuchungen scheinen damit Pseudotumor-cerebri-Patienten die geeignetere Population zu sein. Als einziger Nachteil der Gruppe erwiesen sich die durch die Messtechnik bedingten Ungenauigkeiten der ICP-Messung über eine Lumbalpunktion. Vor einem weiteren Einsatz der DPOAE-Messung bei intensivmedizinischen Patienten sollte das Problem der hohen Rauschpegel durch geeignete Dämm- und Dämpfungsmethoden beziehungsweise eine Triggerung der Messung während geräuscharmen Phasen sinnvoll.

Für beide Gruppen erhöhte sich die Rate der auswertbaren Einzelwerte durch Erhöhung der Eingangspegel. Im Gegensatz zu Voruntersuchungen nahm der Betrag der Veränderung für beide Gruppen mit steigenden Eingangspegeln nicht ab. Eine Messung bei möglichst hohen DPOAE-Eingangspegeln erscheint damit sinnvoll.

Der Betrag der DPOAE-Pegelveränderungen bei den einzelnen Eingangsfrequenzen war für beide Versuchsgruppen vergleichbar groß. Im Mittel zeigte sich für beide Versuchsgruppen über alle untersuchten Frequenzen eine DPOAE-Pegelreduktion. Im Gegensatz zu Voruntersuchungen konnte ein stabiler Trend zu Pegelreduktionen bereits für die in **Auswertung 2** genannten Parameter gezeigt werden. Sinnvolle Aussagen über eine ICP-Änderung scheinen daher schon bei ICP-Anstiegen über einen Grenzwert von 10 mm Hg bei einer absoluten ICP-Änderung von mindestens 5 mm Hg möglich.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung eines nicht-invasiven Hirndruckmonitorings mittels DPOAE. Im Rahmen der Untersuchung sollte im ersten Schritt ein Meerschweinchenmodell erarbeitet werden, welches die systematische Untersuchung von ICP-induzierten DPOAE-Pegeländerungen möglich machen sollte. In einer ersten Versuchsreihe wurden DPOAE-Messungen an festen Zeitpunkten vor, während und nach einer ICP-Erhöhung durchgeführt. Hier konnten signifikante DPOAE-Pegelabfälle von 0,7 dB SPL (-3,9 bis +0,1) bei ICP-Erhönungen über 20 mm Hg bei der Eingangsfrequenz  $f_2 = 4$  kHz gezeigt werden.

Da bei erhöhtem ICP teils erhebliche DPOAE-Pegelschwankungen zwischen Einzelmessungen auffielen, wurden DPOAE-Messungen in einer zweiten Versuchsreihe kontinuierlich durchgeführt. Hier zeigten sich zwei distinkte Muster der DPOAE-Pegeländerung.

Das erste Muster war bereits aus Voruntersuchungen bei der Wüstenrennmaus und aus klinischen Studien bekannt. Hier kam es nach Erhöhung des intrakraniellen Druckes (ICP) zu einem abrupten Abfall der DPOAE-Pegel im Bereich der Mittelohresonanzfrequenz des Meerschweinchens ( $f_{\text{Resonanz}} = 3,1$  kHz) innerhalb von Sekunden. Charakteristischerweise blieben Resonanzfrequenz-ferne Eingangsfrequenzen ( $f_2 > 4$  kHz) unverändert. Nach Normalisierung des ICP kehrten die DPOAE-Werte ebenso schnell zu ihren Ausgangswerten zurück. Es zeigte sich, dass die beobachteten Veränderungen nur im Bereich der Eingangsfrequenz  $f_2 = 2$  kHz ab einer Druckerhöhung auf mindestens 18 mm Hg signifikant waren. Hier fielen mittlere DPOAE-Pegelabfälle von durchschnittlich -3,2 dB SPL (-8,1 bis +1,1) auf. Die DPOAE-Pegel blieben über Intervalle mit gleichem ICP jeweils konstant. Die DPOAE-Pegelschwankungen blieben hier immer kleiner als zwei Standardabweichungen des Baseline-DPOAE-Pegels vor ICP-Erhöhung. Die Ergebnisse sind gut vereinbar mit der Theorie einer Druckübertragung des ICPs auf den Perilymphschlauch mit konsekutiver Verschiebung der Stapesfußplatte. Eine hierdurch erhöhte Spannung am Ligamentum anulare würde zu einem Anstieg der Mittelohrresonanzfrequenz und damit einem Abfall der DPOAE-Pegel im Resonanzbereich führen.

Das zweite Muster der DPOAE-Pegeländerung war durch einen prolongierten Abfall und eine Destabilisierung der DPOAE-Pegel nach Erhöhung des ICP gekennzeichnet. Hier kam es bei Druckerhöhungen zu DPOAE-Pegelschwankungen von über zwei Standardabweichungen des

Baseline-DPOAE-Pegels vor ICP-Erhöhung. Nach der Normalisierung des ICP wurde erst nach Minuten eine Erholung der DPOAE-Werte auf das Baselinenniveau beobachtet. Im Gegensatz zum ersten Muster war das zweite Muster in allen untersuchten Eingangsfrequenzen zu beobachten. Die Amplitude der DPOAE-Pegeländerungen betrug hier durchschnittlich -8,8 dB SPL (-22,7 bis -1,5). Die Veränderungen traten nie unterhalb eines ICP-Wertes von 22 mm Hg auf. Ähnliche Veränderungen waren bisher nur in Hypoxieversuchen beschrieben worden und sind am Ehesten auf eine lokale Hypoxie im Bereich der Stria vascularis durch Minderperfusion und einen damit verbundenen Abfall des endolymphatischen Potentials zu erklären, der zu einem zu einem progredienten Funktionsverlust der äußeren Haarzellen (OHC) und damit einem Abfallen der DPOAE führen würde.

Bei punktuellen DPOAE-Messungen können Hypoxie-induzierte Veränderungen somit mit DPOAE-Veränderungen verwechselt werden, die bei erhöhtem ICP auftreten. Um einen solchen systematischen Fehler zu vermeiden empfehlen wir daher die Bestimmung mindestens einer Frequenz  $f_2$ , die größer als 4 kHz ist. Weiterhin sollten wiederholte Messungen im Zeitverlauf durchgeführt werden. Treten keine DPOAE-Pegeländerungen in den Frequenzen  $f_2 > 4$  Hz auf und bleiben die Veränderungen im Verlauf stabil (Veränderungen  $< 2$  Standardabweichungen) ist ein Einfluss von Hypoxie auf die Messergebnisse unwahrscheinlich.

Im zweiten Schritt der Untersuchung sollte die prinzipielle Nutzbarkeit des Verfahrens im klinischen Umfeld untersucht werden. Hierzu wurden DPOAE-Messungen bei Pseudotumor-cerebri- und intensivmedizinischen Patienten durchgeführt. Bei beiden Gruppen lag zum Versuchszeitpunkt eine invasive Hirndruckmessung vor.

Bei beiden Versuchsgruppen zeigte sich ein DPOAE-Pegelabfall über alle gemessenen Eingangsfrequenzen ( $f_2 = 750$  Hz bis 4 kHz). Bei den intensivmedizinischen Patienten lagen die mittleren Veränderungen im Bereich von -1 (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 50$  dB SPL) bis -5,9 dB SPL (bei  $f_2 = 4$  kHz und  $L_2 = 70$  dB SPL), bei den Pseudotumor-cerebri-Patienten lagen sie im Bereich von +0,2 (bei  $f_2 = 750$  Hz und  $L_2 = 70$  dB SPL) bis -5,8 dB SPL (bei  $f_2 = 3$  kHz und  $L_2 = 60$  dB SPL). Die gemessenen Veränderungen waren bereits ab einer relativen Änderung des ICP um 5 mm Hg bei einer Überschreitung eines absoluten Grenz-ICP-Werts von 10 mm Hg nachweisbar. Im Gegensatz zu vorpublizierten Kipptischversuchen an menschlichen Probanden konnte in unserer Studie somit erstmalig eine Korrelation von DPOAE-Pegeländerungen mit objektiv gemessenen ICP-Werten erfolgen. Die hier ermittelten Grenzwerte weisen darauf hin, dass DPOAE-Pegelveränderungen beim Menschen bereits im

niedrig pathologischen Bereich stattfinden. Die Methode scheint damit prinzipiell zum ICP-Screening geeignet.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass im intensivmedizinischen Umfeld das hohe Niveau des Grundrauschens das Hauptproblem bei der Erfassung von DPOAE-Daten zu sein scheint.

Eine Erhöhung der Eingangsfrequenzen  $f_2$  und Eingangspegeln  $L_2$  führte zu einem stetigen Anstieg der Rate der verwertbaren Einzelfrequenzmessung ohne dabei die Sensitivität des Verfahrens für ICP-Veränderungen zu verringern. Eine Messung bei hohen Eingangspegeln (zum Beispiel  $L_2 = 70$  dB SPL) und bei Eingangsfrequenzen  $f_2$  zwischen 1 und 4 kHz erscheint damit sinnvoll. Während dies bei der Kohorte der Pseudotumor-cerebri-Patienten zu hinreichend großen Signal-Rausch-Abständen führte, blieb die Rate der auswertbaren Einzelwerte bei den intensivmedizinischen Patienten auch bei den höchsten Eingangspegeln klein. Vor einer weiteren Evaluation im intensivmedizinischen Setting sollten daher geeignete Methoden zur Reduktion des Rauschpegels evaluiert werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass DPOAE-Pegeländerungen prinzipiell sinnvoll zum ICP-Screening einsetzbar sind. Konkret empfiehlt sich die DPOAE-Messung bei möglichst hohen Eingangspegeln. Um Hypoxie-induzierte Veränderungen sicher von ICP-induzierten unterscheiden zu können sollte zusätzlich zu den Eingangsfrequenzen im Bereich der Mittelohrresonanzfrequenz mindestens eine hohe Eingangsfrequenz (zum Beispiel  $f_2 = 16$  kHz) gemessen werden. Weiter sollten mehrere Einzelmessungen mit identischen Reizparametern im Zeitverlauf zur Stabilitätsbeurteilung erfolgen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Ashmore, J. (2008). "Cochlear outer hair cell motility." Physiol Rev **88**(1): 173-210.
- Avan, P., P. Bonfils, et al. (2003). "Physiopathological significance of distortion-product otoacoustic emissions at 2f1-f2 produced by high- versus low-level stimuli." J Acoust Soc Am **113**(1): 430-441.
- Avan, P., F. Giraudet, et al. (2011). "Unstable distortion-product otoacoustic emission phase in Meniere's disease." Hear Res **277**(1-2): 88-95.
- Beer (2008). Schweres Schädel-Hirn-Trauma. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. **4. überarbeitete Auflage**: 654 ff.
- Bekar, A., S. Dogan, et al. (2009). "Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device." J Clin Neurosci **16**(2): 236-240.
- Békésy (1960). Experiments in hearing. New York, McGraw-Hill.
- Bell, A. (2004). "Hearing: travelling wave or resonance?" PLoS Biol **2**(10): e337.
- Biller, J. (2008). Practical Neurology, Lippincott Williams & Wilkins.
- Biousse, V., B. B. Bruce, et al. (2012). "Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension." J Neurol Neurosurg Psychiatry **83**(5): 488-494.
- Boege, P. and T. Janssen (2002). "Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears." J Acoust Soc Am **111**(4): 1810-1818.
- Borin, A. and O. L. Cruz (2008). "Study of distortion-product otoacoustic emissions during hypothermia in humans." Braz J Otorhinolaryngol **74**(3): 401-409.
- Bragin, D. E., R. C. Bush, et al. (2011). "High intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats." J Neurotrauma **28**(5): 775-785.
- Bratton, S. L., R. M. Chestnut, et al. (2007). "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring." J Neurotrauma **24 Suppl 1**: S37-44.
- Brown, D. J., J. J. Hartsock, et al. (2009). "Estimating the operating point of the cochlear transducer using low-frequency biased distortion products." J Acoust Soc Am **125**(4): 2129-2145.
- Brown, J. N., P. R. Thorne, et al. (1989). "Blood pressure and other physiological responses in awake and anesthetized guinea pigs." Lab Anim Sci **39**(2): 142-148.

- Bruce, B. B., V. Biousse, et al. (2011). "Update on idiopathic intracranial hypertension." Am J Ophthalmol **152**(2): 163-169.
- Brusis, T. (2011). "[Sensorineural hearing loss after dull head injury or concussion trauma]." Laryngorhinootologie **90**(2): 73-80.
- Buki, B., P. Avan, et al. (1996). "Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements." Hear Res **94**(1-2): 125-139.
- Buki, B., A. Chomicki, et al. (2000). "Middle-ear influence on otoacoustic emissions. II: contributions of posture and intracranial pressure." Hear Res **140**(1-2): 202-211.
- Buki, B., E. de Kleine, et al. (2002). "Detection of intracochlear and intracranial pressure changes with otoacoustic emissions: a gerbil model." Hear Res **167**(1-2): 180-191.
- Buki, B., F. Giraudet, et al. (2009). "Non-invasive measurements of intralabyrinthine pressure changes by electrocochleography and otoacoustic emissions." Hear Res **251**(1-2): 51-59.
- Carlborg, B., O. Densert, et al. (1980). "Perilymphatic pressure in the cat. Description of a new method for study of inner ear hydrodynamics." Acta Otolaryngol **90**(3-4): 209-218.
- Carlborg, B. I. and J. C. Farmer, Jr. (1983). "Transmission of cerebrospinal fluid pressure via the cochlear aqueduct and endolymphatic sac." Am J Otolaryngol **4**(4): 273-282.
- Chapman, P. H., E. R. Cosman, et al. (1990). "The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study." Neurosurgery **26**(2): 181-189.
- Czosnyka, M. and J. D. Pickard (2004). "Monitoring and interpretation of intracranial pressure." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(6): 813-821.
- de Kleine, E., H. P. Wit, et al. (2000). "The behavior of spontaneous otoacoustic emissions during and after postural changes." J Acoust Soc Am **107**(6): 3308-3316.
- Devictor, D., P. Durand, et al. (2011). "Invasive versus noninvasive intracranial pressure monitoring in children with acute liver failure." Pediatr Crit Care Med **12**(6): 694-695; author reply 695-696.
- Fay (1994). Structure of the mammalian cochlea. Comparative Hearing: Mammals. New York, Springer: 134-171.
- Feiler, S., B. Friedrich, et al. (2010). "Standardized induction of subarachnoid hemorrhage in mice by intracranial pressure monitoring." J Neurosci Methods **190**(2): 164-170.
- Frank, A. M., C. Alexiou, et al. (2000). "Non-invasive measurement of intracranial pressure



- changes by otoacoustic emissions (OAEs)--a report of preliminary data." Zentralbl Neurochir **61**(4): 177-180.
- Frank, G. and M. Kossl (1996). "The acoustic two-tone distortions 2f1-f2 and f2-f1 and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier." Hear Res **98**(1-2): 104-115.
- Gaskill, S. A. and A. M. Brown (1990). "The behavior of the acoustic distortion product, 2f1-f2, from the human ear and its relation to auditory sensitivity." J Acoust Soc Am **88**(2): 821-839.
- Glowacki, M., K. Budohoski, et al. (2010). "A non-invasive assessment of intracranial volume reserve by measuring cerebrospinal fluid volume with the aid of CT imaging." Acta Neurochir Suppl **106**: 199-202.
- Gopen, Q., J. J. Rosowski, et al. (1997). "Anatomy of the normal human cochlear aqueduct with functional implications." Hear Res **107**(1-2): 9-22.
- Govaerts, P. J., J. Claes, et al. (1990). "Aminoglycoside-induced ototoxicity." Toxicol Lett **52**(3): 227-251.
- Guthrie, O. W. (2008). "Aminoglycoside induced ototoxicity." Toxicology **249**(2-3): 91-96.
- Hemila, S., S. Nummela, et al. (1995). "What middle ear parameters tell about impedance matching and high frequency hearing." Hear Res **85**(1-2): 31-44.
- Henninger (2008). Erhöhter intrakranieller Druck. NeuroIntensiv. Schwab, Springer-Verlag: 183-186.
- Hibino, H., F. Nin, et al. (2010). "How is the highly positive endocochlear potential formed? The specific architecture of the stria vascularis and the roles of the ion-transport apparatus." Pflugers Arch **459**(4): 521-533.
- Hoshino, M., H. Ueda, et al. (1999). "Long-term stability between click-evoked otoacoustic emissions and distortion product otoacoustic emissions in guinea pigs: A comparison." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **61**(4): 175-180.
- Hudspeth, A. J. (2008). "Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear." Neuron **59**(4): 530-545.
- Huth, M. E., A. J. Ricci, et al. (2011). "Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection." Int J Otolaryngol **2011**: 937861.
- Janssen, T., D. D. Gehr, et al. (2005). "Distortion product otoacoustic emissions for hearing threshold estimation and differentiation between middle-ear and cochlear disorders in neonates." J Acoust Soc Am **117**(5): 2969-2979.
- Kawakami, M., K. Makimoto, et al. (1991). "Autoregulation of cochlear blood flow. A

- comparison of cerebral blood flow with muscular blood flow." Eur Arch Otorhinolaryngol **248**(8): 471-474.
- Kemp, D. T. (2002). "Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use." Br Med Bull **63**: 223-241.
- Kimura, R. S., H. F. Schuknecht, et al. (1974). "Blockage of the cochlear aqueduct." Acta Otolaryngol **77**(1): 1-12.
- Klinke, R. (2001). Lehrbuch der Physiologie. New York, Thieme.
- Klintworth, G. K. (1968). "The comparative anatomy and phylogeny of the tentorium cerebelli." Anat Rec **160**(3): 635-642.
- Kummer, P., T. Janssen, et al. (2000). "Optimal L(1)-L(2) primary tone level separation remains independent of test frequency in humans." Hear Res **146**(1-2): 47-56.
- Kummer, P., E. M. Schuster, et al. (2006). "[The influence of conductive hearing loss on DPOAE-threshold. The effect of an individually optimized stimulation]." Hno **54**(6): 457-464, 466-457.
- Lassen, N. A. and A. Agnoli (1972). "The upper limit of autoregulation of cerebral blood flow--on the pathogenesis of hypertensive encephalopathy." Scand J Clin Lab Invest **30**(2): 113-116.
- Lin, C. C., C. D. Lin, et al. (2006). "Middle ear effusion in intensive care unit patients with prolonged endotracheal intubation." Am J Otolaryngol **27**(2): 109-111.
- Maas, A. I., M. Dearden, et al. (1997). "EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium." Acta Neurochir (Wien) **139**(4): 286-294.
- Martin, G. K., B. B. Stagner, et al. (2006). "Assessment of cochlear function in mice: distortion-product otoacoustic emissions." Curr Protoc Neurosci **Chapter 8**: Unit8 21C.
- McGillicuddy, J. E. (1985). "Cerebral protection: pathophysiology and treatment of increased intracranial pressure." Chest **87**(1): 85-93.
- Michaelis, C. E., D. D. Gehr, et al. (2004). "Optimum primary tone level setting for measuring high amplitude DPOAEs in guinea pigs." Hear Res **189**(1-2): 58-62.
- Miller, J. M., T. Y. Ren, et al. (1995). "Studies of inner ear blood flow in animals and human beings." Otolaryngol Head Neck Surg **112**(1): 101-113.
- Mills, D. M. (1997). "Interpretation of distortion product otoacoustic emission measurements. I. Two stimulus tones." J Acoust Soc Am **102**(1): 413-429.
- Mills, D. M. and E. W. Rubel (1994). "Variation of distortion product otoacoustic emissions

- with furosemide injection." Hear Res **77**(1-2): 183-199.
- Mom, T., P. Avan, et al. (1999). "A model of cochlear function assessment during reversible ischemia in the Mongolian gerbil." Brain Res Brain Res Protoc **4**(3): 249-257.
- Mom, T., P. Avan, et al. (1997). "Monitoring of functional changes after transient ischemia in gerbil cochlea." Brain Res **751**(1): 20-30.
- Mom, T., P. Avan, et al. (1997). "Monitoring of functional changes after transient ischemia in gerbil cochlea." Brain Res. **751**(1): 20-30.
- Mom, T., F. F. Telischi, et al. (1999). "Measuring the cochlear blood flow and distortion-product otoacoustic emissions during reversible cochlear ischemia: a rabbit model." Hear.Res. **133**(1-2): 40-52.
- Moretti, R. and B. Pizzi (2011). "Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients." Acta Anaesthesiol Scand **55**(6): 644-652.
- Mrowinski, D. (2002). Audiometrie: Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Mrowinski, D. (2006). Audiometrie: Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Müllges (2008). Hirndruck. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme: 654 ff.
- Nakashima, T., S. Naganawa, et al. (2003). "Disorders of cochlear blood flow." Brain Res Brain Res Rev **43**(1): 17-28.
- Netter, F. H. (2003). Atlas der Anatomie des Menschen. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Olzowy, B., C. Deppe, et al. (2010). "Quantitative estimation of minor conductive hearing loss with distortion product otoacoustic emissions in the guinea pig." J Acoust Soc Am **128**(4): 1845-1852.
- Olzowy, B., G. von Gleichenstein, et al. (2008). "Complex level alterations of the 2f (1)-f (2) distortion product due to hypoxia in the guinea pig." Eur Arch Otorhinolaryngol **265**(11): 1329-1333.
- Olzowy, B., G. von Gleichenstein, et al. (2009). "Level alterations of the 2f (1)-f (2) distortion product due to hypoxia in the guinea pig depend on the stimulus frequency." Eur Arch Otorhinolaryngol.
- Olzowy, B., G. von Gleichenstein, et al. (2010). "Level alterations of the 2f (1)-f (2) distortion product due to hypoxia in the guinea pig depend on the stimulus frequency." Eur Arch Otorhinolaryngol **267**(3): 351-355.
- Oshorov, A. V., I. A. Savin, et al. (2011). "[Monitoring of intracranial pressure difference

- between supra- and infratentorial spaces after posterior fossa tumor removal (case report)]." Anesteziol Reanimatol(4): 74-77.
- Padayachy, L. C., A. A. Figaji, et al. (2010). "Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era." Childs Nerv Syst **26**(4): 441-452.
- Pawlas, K. and J. Grzesik (1990). "Efficiency of ear protectors in laboratory and real life tests." Int Arch Occup Environ Health **62**(4): 323-327.
- Peterson, E. C., Z. Wang, et al. (2011). "Regulation of cerebral blood flow." Int J Vasc Med **2011**: 823525.
- Plinkert, P. K., F. Bootz, et al. (1994). "Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products." Eur Arch Otorhinolaryngol **251**(2): 95-99.
- Probst, R., B. L. Lonsbury-Martin, et al. (1991). "A review of otoacoustic emissions." J Acoust Soc Am **89**(5): 2027-2067.
- Raboei, P. H., J. Bartek, Jr., et al. (2012). "Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review." Crit Care Res Pract **2012**: 950393.
- Rebillard, G., J. F. Klis, et al. (1993). "Changes in 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions following alterations of cochlear metabolism." Br.J.Audiol. **27**(2): 117-121.
- Rebillard, G., J. F. Klis, et al. (1993). "Changes in 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions following alterations of cochlear metabolism." Br J Audiol **27**(2): 117-121.
- Rebillard, G. and M. Lavigne-Rebillard (1992). "Effect of reversible hypoxia on the compared time courses of endocochlear potential and 2f1-f2 distortion products." Hear Res **62**(2): 142-148.
- Rieger, A., N. G. Rainov, et al. (1999). "Is it useful to measure supratentorial ICP in the presence of a posterior fossa lesion? Absence of transtentorial pressure gradients in an animal model." Br J Neurosurg **13**(5): 454-458.
- Robinette, M. (2002). Otoacoustic Emissions: Clinical Applications. New York, Thieme.
- Robinette, M. S. (2002). Otoacoustic emissions: clinical applications. New York, Thieme Medical Publishers Inc.
- Ropper, A. (2005). Principles Of Neurology. New York, McGraw Hill Medical.
- Rosenwasser, R. H., L. I. Kleiner, et al. (1989). "Intracranial pressure monitoring in the posterior fossa: a preliminary report." J Neurosurg **71**(4): 503-505.
- Rosner, T., F. Kandzia, et al. (2011). "Hearing threshold estimation using concurrent measurement of distortion product otoacoustic emissions and auditory steady-state responses." J Acoust Soc Am **129**(2): 840-851.

- Rybak, L. P., C. A. Whitworth, et al. (2007). "Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention." Hear Res **226**(1-2): 157-167.
- Saha, S. and N. B. Slepecky (2000). "Age-related changes in microtubules in the guinea pig organ of Corti. Tubulin isoform shifts with increasing age suggest changes in micromechanical properties of the sensory epithelium." Cell Tissue Res **300**(1): 29-46.
- Saraiya, P. V. and N. Aygun (2009). "Temporal bone fractures." Emerg Radiol **16**(4): 255-265.
- Schneider, S., R. Schoonhoven, et al. (2001). "Amplitude of distortion product otoacoustic emissions in the guinea pig in f(1)- and f(2)-sweep paradigms." Hear Res **155**(1-2): 21-31.
- Seidensticker, Y. (2004). Die Anästhesie beim Meerschweinchen (Cavia porcellus) mit Fentanyl, Medetomidin und Midazolam und die Steuerung der Aufwachphase durch Antagonisierung mit Naloxon und Atipamezol sowie mit und ohne Sarmazenil Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität.
- Sirjani, D. B., A. N. Salt, et al. (2004). "The influence of transducer operating point on distortion generation in the cochlea." J Acoust Soc Am **115**(3): 1219-1229.
- Sithinamsuwan, P., N. Sithinamsuwan, et al. (2008). "The effect of whole body position on lumbar cerebrospinal fluid opening pressure." Cerebrospinal Fluid Res **5**: 11.
- Skau, M., J. Brennum, et al. (2006). "What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment." Cephalalgia **26**(4): 384-399.
- Slavin, K. V. and M. Misra (2003). "Infratentorial intracranial pressure monitoring in neurosurgical intensive care unit." Neurol Res **25**(8): 880-884.
- Soldatos, T., K. Chatzimichail, et al. (2009). "Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury." Emerg Med J **26**(9): 630-634.
- Strutz, J. (2010). Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Subotic, M., Z. Saric, et al. (2011). "Adaptive Filter Based Two-Probe Noise Suppression System for Transient Evoked Otoacoustic Emission Detection." Ann Biomed Eng.
- Suzuki, T., T. Nakashima, et al. (1993). "Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on cochlear and cerebral blood flow." Eur Arch Otorhinolaryngol **250**(6): 332-336.
- Thalen, E., H. Wit, et al. (2002). "Inner ear pressure changes following square wave intracranial or ear canal pressure manipulation in the same guinea pig." Eur Arch Otorhinolaryngol **259**(4): 174-179.

- Thalen, E. O., H. P. Wit, et al. (2001). "Dynamics of inner ear pressure change caused by intracranial pressure manipulation in the guinea pig." Acta Otolaryngol **121**(4): 470-476.
- Thorson, M. J., J. G. Kopun, et al. (2012). "Reliability of distortion-product otoacoustic emissions and their relation to loudness." J Acoust Soc Am **131**(2): 1282-1295.
- Tonndorf, J. (1957). "The mechanism of hearing loss in early cases of endolymphatic hydrops." Ann Otol Rhinol Laryngol **66**(3): 766-784.
- Vinck, B. M., E. De Vel, et al. (1996). "Distortion product otoacoustic emissions: a normative study." Audiology **35**(5): 231-245.
- Voss, S. E., M. F. Adegoke, et al. (2010). "Posture systematically alters ear-canal reflectance and DPOAE properties." Hear Res **263**(1-2): 43-51.
- Voss, S. E., N. J. Horton, et al. (2006). "Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure." Neurocrit Care **4**(3): 251-257.
- Wada, H., T. Koike, et al. (2001). "Measurement of stapes mobility in guinea pigs and rabbits." Hear Res **154**(1-2): 158-164.
- Wada, H., K. Ohyama, et al. (1995). "Effect of middle ear on otoacoustic emissions." Audiology **34**(4): 161-176.
- Wagner, W., G. Heppelmann, et al. (2008). "Test-retest repeatability of distortion product otoacoustic emissions." Ear Hear **29**(3): 378-391.
- Wan, W. H., B. T. Ang, et al. (2008). "The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex." J Clin Neurosci **15**(3): 223-228.
- Whiteley, W., R. Al-Shahi, et al. (2006). "CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index." Neurology **67**(9): 1690-1691.
- Wilson, J. P. (1987). "Mechanics of middle and inner ear." Br Med Bull **43**(4): 821-837.
- Yorgason, J. G., J. N. Fayad, et al. (2006). "Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management." Expert Opin Drug Saf **5**(3): 383-399.
- Zhong, J., M. Dujovny, et al. (2003). "Advances in ICP monitoring techniques." Neurol Res **25**(4): 339-350.
- Zweckberger, K., O. W. Sakowitz, et al. (2008). "[Classification and therapy of craniocerebral injury (CCI)]." Laryngorhinootologie **87**(2): 121-132; quiz 133-126.
- Zwicker, E. (1967). Das Ohr als Nachrichtenempfänger. Stuttgart, S.Hirzel Verlag.

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BM	Basilarmembran
CBF	Cerebral Blood Flow (= zerebraler Blutfluss)
CoBF	Cochlear Blood Flow (= cochleärer Blutfluss)
CPP	Cerebral Perfusion Pressure (zerebraler Perfusionsdruck)
DPOAE	Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen
EVD	externe Ventrikeldrainage
ICP	Intracranial Pressure (= intrakranialer Druck)
$f_1, f_2$	Primärtonfrequenzen
$f_{dp}$	Frequenz des Distorsionsprodukts
IHC	Inner Hair Cell (= innere Haarzelle)
$L_{dp}$	Emissionspegel des Distorsionsprodukts
$L_{NF}$	Emissionspegel des Grundrauschens
$L_1, L_2$	Primärtonpegel
MAP	Mean Arterial Pressure (= mittlerer arterieller Blutdruck)
MW	Mittelwert
NF	Noise Floor (= Grundrauschen)
OAE	Otoakustische Emissionen
OHC	Outer Hair Cell (= äußere Haarzelle)
SD	Standard Deviation (= Standardabweichung)
TEOAE	transiente evozierte otoakustische Emissionen
TM	Tektorialmembran

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb.1</b> Änderung des zerebralen Blutflusses (CBF bei steigendem zerebralem Perfusionsdruck (CPP) beim Menschen (Peterson, Wang et al. 2011).....	6
<b>Abb.2</b> Glasgow Coma Scale: Punktwerte für einzelne Leistungsbereiche werden addiert (Zweckberger, Sakowitz et al. 2008) .....	9
<b>Abb.3</b> Querschnitt durch die Cochlea (Netter 2003).....	12
<b>Abb.4</b> Darstellung der Wanderwelle in zwei-( <b>A</b> ) und dreidimensionaler ( <b>B</b> ) Form, die Hüllkurve (Wanderwellenumhüllende) stellt die Auslenkung der BM für eine spezifische Frequenz dar (Devictor, Durand et al. 2011) .....	14
<b>Abb.5</b> Gegenüberstellung der Hypothesen von Bekesy ( <b>A</b> ) und Helmholtz ( <b>B</b> ) (Bell 2004)	14
<b>Abb.6</b> Einfaches Federpendel mit Steifigkeit $s$ ( $= 1/\text{Compliance}$ ), Masse $m$ und Dämpfung $d$ (a); b zeigt die Frequenzantwort des Systems für drei verschiedene Grade der Dämpfung (Wilson 1987).....	15
<b>Abb.7</b> Basilarmembranauslenkung bei Stimulation mit $f_1$ und $f_2$ und Entstehen des Distorsionsproduktes $f_{DPOAE}$ im Überlappungsbereich ÜB (Mrowinski 2002).....	18
<b>Abb.8</b> Lautstärke (dB SPL) unterschiedlicher Distorsionsprodukte bei der Maus aufgetragen gegen ihren Frequenzort (Martin, Stagner et al. 2006) .....	19
<b>Abb.9</b> schematische Darstellung der Ohrsonde (aus Etymotic ER-10 CP. Produktbeschreibung, Mimosa Acoustics Inc., 2000).....	20
<b>Abb.10</b> DPgramm (a) und I/O-Funktion (b) beim gesunden Menschen (Strutz 2010) .....	23
<b>Abb.11</b> Versuchsaufbau: Blick in den schallarmen Raum.....	29
<b>Abb.12</b> kraniotomiertes Meerschweinchen, Ansicht von kranial .....	32
<b>Abb.13</b> Plexiglasröhre zur Hirndrucksteigerung.....	33
<b>Abb.14</b> DPOAE-Pegelschwankungen während und nach der Induktion von Hypoxie beim Meerschweinchen (Olzowy, von Gleichenstein et al. 2009).....	39
<b>Abb.15</b> Im Diagramm ist die Wasserhöhe im Zylinder [cm] gegen den ICP [mmHg] aufgetragen. Eine lineare Regressionskurve und der Korrelationskoeffizient R sind eingefügt.....	45
<b>Abb.16</b> Typische DPOAE-Veränderungen für <b>Muster 1</b> bei $f_2 = 2$ kHz ( <b>a</b> ), <b>b</b> zeigt Veränderungen der Eingangspegel $L_1$ und $L_2$ im Verlauf.....	48
<b>Abb.17</b> Mittelwerte der Abweichung der DPOAE-Eingangspegel $L_1$ und $L_2$ nach Erhöhung des ICP für alle Druckstufen (18-25 mm Hg) und die dazugehörigen	



Standardabweichungen.....	49
<b>Abb.18</b> Mittelwerte der DPOAE-Pegeländerung für verschiedene ICP-Bereiche. Signifikante Änderungen sind mit Sternchen markiert. Über den Balken ist jeweils die Zahl der in die Auswertung eingeschlossenen Einzelfrequenzmessungen in Klammern dargestellt.....	49
<b>Abb.19</b> Typische DPOAE-Veränderungen für Muster 2 bei $F_2 = 12\text{kHz}$ (a), (b) zeigt Veränderungen der Eingangspegel $L_1$ und $L_2$ im Verlauf.....	51
<b>Abb.20</b> Einzelwerte der DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 15 mm Hg (Auswertung nach den Kriterien der <b>Auswertung 1</b> ).....	53
<b>Abb.21</b> mittlere DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 10 mm Hg.....	54
(Auswertung nach den Kriterien der <b>Auswertung 2</b> ).....	54
<b>Abb.22</b> Einzelwerte der DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 15 mm Hg (Auswertung nach den Kriterien der <b>Auswertung 1</b> ).....	56
<b>Abb.23</b> Mittlere DPOAE-Pegeländerung ( $\Delta L_{DP}$ ) für alle Intervalle mit ICP > 10 mm Hg ....	57
(Auswertung nach den Kriterien der <b>Auswertung 2</b> ).....	57
<b>Abb.24</b> Graph A zeigt die relative Veränderung der Verstärkung bei Änderung der Vorspannung, in Graph B und C sind die hieraus resultierenden DPOAE-Pegel bei den spezifischen Vorspannungen B und C aus Graph A zu ersehen, Graph D zeigt die stetige Veränderung der DPOAE-Pegel bei Vorspannungsänderungen (Frank and Kossel 1996). Alle Werte sind aus mathematischen Modellen errechnet. ....	67
<b>Abb.25</b> Die Stria vascularis und ihre Funktionseinheiten (nach (Hibino, Nin et al. 2010)).....	69
<b>Abb.26</b> Aufgetragen sind jeweils die mittleren Pegel L bei den einzelnen Eingangsfrequenzen $f_2$ der DPOAE für $L_2 = 70\text{ dB SPL}$ bei den Probanden (DPOAE Intensiv/Pseudotumor cerebri), des Normkollektivs aus der Literatur (DPOAE Norm), des Grundrauschens (NF) und des Grundrauschens nach Addition des geforderten Signal-Rausch-Abstands von 6 dB SPL (NF + 6 dB SPL). Für die mittleren DPOAE-Pegel der Intensivpatienten ist zusätzlich die Standardabweichung der DPOAE-Werte im Graphen als Fehlerbalken angegeben.....	77
(a intensivmedizinische Patienten; b Pseudotumor-cerebri-Patienten) .....	77

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tab.1</b> mittlere DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Bereich der Pegeländerung ( $Bereich_{\Delta DP}$ ), Bereich der Standardabweichung der DPOAE-Pegel bei Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP ( $Bereich_{SDICP}$ ) und Anzahl der Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz $f_2$ . $MW_{\Delta DP}$ , $Bereich_{\Delta DP}$ und $Bereich_{SDICP}$ sind in dB SPL angegeben; signifikante Veränderungen sind mit Sternchen (*) markiert	46
<b>Tab.2</b> mittlere DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Bereich der Pegeländerung ( $Bereich_{\Delta DP}$ ), Bereich der Standardabweichung der DPOAE-Pegel bei Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP ( $Bereich_{SDICP}$ ) und Anzahl der Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz $f_2$ . $MW_{\Delta DP}$ , $Bereich_{\Delta DP}$ und $Bereich_{SDICP}$ sind in dB SPL angegeben; signifikante Veränderungen sind mit Sternchen (*) markiert. Die Werte wurden für alle Druckstufen zusammengefasst (analog <b>Abb.18c</b> )	50
<b>Tab.3</b> mittlere DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Bereich der Pegeländerung ( $Bereich_{\Delta DP}$ ), Bereich der Standardabweichung der DPOAE-Pegel bei Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP ( $Bereich_{SDICP}$ ) und Anzahl der Einzelfrequenzmessungen mit erhöhtem ICP aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz $f_2$ . $MW_{\Delta DP}$ , $Bereich_{\Delta DP}$ und $Bereich_{SDICP}$ sind in dB SPL angegeben	51
<b>Tab.4</b> zeigt die Anzahl der für jede Frequenz $f_2$ [Hz] und jeden Eingangspegel $L_2$ [dB SPL] auswertbaren DPOAE-Einzelmessungen nach Ausschluss der Werte die die allgemeinen Stabilitätskriterien nicht erfüllten. Die Prozentsätze der DPOAE-Einzelmessungen mit einem Signal-Rausch-Abstand größer als 6 dB sind in Klammern angegeben	54
<b>Tab.5</b> Mittelwert der DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Standardabweichung des $MW_{\Delta DP}$ ( $SD_{\Delta DP}$ ) und Anzahl der auswertbaren Einzelfrequenzmessungen aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz $f_2$ für $L_2 = 70$ dB nach <b>Auswertung 2</b> . $MW_{\Delta DP}$ , $SD_{\Delta DP}$	54
<b>Tab.6</b> zeigt die Anzahl der für jede Frequenz $f_2$ [Hz] und Lautstärke $L_2$ [dB SPL] auswertbaren Einzelfrequenzmessungen nach Ausschluss der Werte die die allgemeinen Stabilitätskriterien nicht erfüllten. Die Prozentsätze der DPOAE-Einzelmessungen mit einem Signal-Rausch-Abstand größer als 6 dB sind in Klammern angegeben	56
<b>Tab.7</b> Mittelwert der DPOAE-Pegeländerungen ( $MW_{\Delta DP}$ ), Standardabweichung des $MW_{\Delta DP}$ ( $SD_{\Delta DP}$ ) und Anzahl der ausgewerteten Einzelfrequenzmessungen aufgetragen gegen die jeweilige Frequenz $f_2$ für $L_2 = 70$ dB nach <b>Auswertung 2</b> . $MW_{\Delta DP}$ , $SD_{\Delta DP}$	57